ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in un flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

Ogni flaconcino contiene 10 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 1.000 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in un flaconcino.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

<u>Popolazioni particolari</u>

Insufficienza renale
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

Anziani
Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

Popolazione pediatrica
Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Metodo di somministrazione

Uso endovenoso
Apidra può essere somministrato per via endovenosa. Questo deve essere fatto da personale sanitario qualificato.

Apidra non deve essere miscelato con soluzione glucosata o soluzione di Ringer o con altre insuline.

Uso sottocutaneo
Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

Miscelazione con altre insuline
Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Per maggiori informazioni circa la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Infusione sottocutanea continua di insulina
Apidra può essere utilizzato per infusione sottocutanea continua (CSII) in sistemi in pompa adatti per l'infusione di insulina con cateteri e serbatoi appropriati. I pazienti che utilizzano CSII devono essere istruiti in maniera completa sull'utilizzo del sistema a pompa.

Il set per l'infusione ed il serbatoio usati con Apidra devono essere sostituiti ogni 48 ore utilizzando tecniche asettiche. Queste istruzioni potrebbero differire dalle istruzioni generali fornite nel manuale della pompa. È importante che i pazienti seguano le istruzioni specifiche per Apidra quando stanno utilizzando Apidra. La mancata aderenza alle istruzioni specifiche per Apidra può causare eventi avversi gravi.
Quando viene utilizzato con una pompa da infusione di insulina, Apidra non deve essere miscelato con diluenti o con qualsiasi altra insulina.

I pazienti che assumono Apidra tramite CSII devono avere a disposizione un'insulina alternativa per i casi di malfunzionamento della pompa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

Infusione sottocutanea continua di insulina
Un malfunzionamento della pompa di insulina o del set da infusione o errori di manipolazione possono portare rapidamente a iperglicemia, chetosi e chetoacidosi diabetica. È necessaria la rapida identificazione e correzione della causa dell'iperglicemia o chetosi o chetoacidosi diabetica.
Sono stati segnalati casi di chetoacidosi diabetica quando Apidra è stato somministrato in sistemi a pompa per l'infusione sottocutanea continua di insulina. La maggior parte di questi casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa.
Può essere richiesta l'iniezione sottocutanea ad interim di Apidra. I pazienti in terapia con pompe per l'infusione sottocutanea continua di insulina devono essere addestrati alla somminitrazione di insulina per iniezione ed avere a disposizione sistemi alternativi di somministrazione di insulina in caso di malfunzionamento del sistema a pompa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.
Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l'attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'attività ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l'influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina glulisina e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E' necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E’ essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

Allattamento

Non è noto se l’insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l’insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L’allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un’alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell’uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l’insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E’ importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L’ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All’interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia				Iperglicemia (potenzialmente può portare a chetoacidosi diabetica[(1)])
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica		
(1) La maggior parte dei casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa quando Apidra era usata con CSII.					

<u>Descrizione di reazioni avverse selezionate</u>

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

Sono stati segnalati casi di iperglicemia quando Apidra è stato somministrato con CSII (vedere paragrafo 4.4) che hanno portato a chetoacidosi diabetica; la maggior parte di questi casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa.
I pazienti devono sempre seguire le istruzioni specifiche per Apidra ed avere sempre a disposizione sistemi alternativi di somministrazione di insulina in caso di malfunzionamento del sistema a pompa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

Trattamento

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per pevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

Meccanismo d'azione

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l'insulina glulisina viene iniettata sottocute, l'attività

ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Dopo somministrazione endovenosa, sono stati osservati una più rapida insorgenza d'azione e una più breve durata d'azione, ed anche un maggior picco di risposta, rispetto alla somministrazione sottocutanea. Le attività ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un'unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un'unità di insulina umana regolare.

Proporzionalità della dose

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell'intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell'effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l'insulina umana.

L'insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell'insulina umana regolare e completa l'effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all'insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l'insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell'insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L'insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l'inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

Figura 1 A Figura 1B Figura 1C

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell'inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell'inizio del pasto (Figura 1C). Sull'asse x, lo zero (freccia) corrisponde all'inizio di un pasto di 15 minuti.

Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC totale e l'AUC (0-2h) che rappresentano l'attività

ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 1 - Adulti
In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici
Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio .

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Diabete mellito di tipo 2 - Adulti
E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

Razza e sesso
In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

Assorbimento e biodisponibilità

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il T_{max} era di 55 minuti e la C_{max} era di 82 ± 1,3 μUnità/ml rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 ± 1,3 μUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 µUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 µUnità/ml.

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore.

Obesità

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

Distribuzione ed eliminazione

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Anziani
Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

Bambini ed adolescenti
Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 $mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina glulisina e di 801$mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Sodio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 20
Acido cloridrico, concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Uso sottocutaneo

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Quando viene utilizzato con una pompa da infusione, Apidra non deve essere miscelato con altri medicinali.

Uso endovenoso

Apidra è risultato incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usato con queste soluzioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo del flaconcino

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Si consiglia di scrivere sull'etichetta la data in cui si usa il contenuto del flaconcino per la prima volta.

Validità per l'uso endovenoso

Insulina glulisina per uso endovenoso ad una concentrazione di 1 Unità/ml è stabile fra 15°C e 25°C per 48 ore (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini integri

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconcini aperti

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione in un flaconcino (vetro incolore tipo I), con tappo (ghiera flangiata di alluminio, gomma elastomerica clorobutilica) e capsula a strappo di polipropilene. Sono disponibili confezioni da 1, 2, 4, e 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso sottocutaneo

I flaconcini di Apidra devono essere utilizzati con siringhe da insulina con la corrispondente scala per le unità oppure con un sistema da infusione in pompa (vedere paragrafo 4.2).

Controllate il flaconcino prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida, incolore, senza particelle visibili. Poichè Apidra è una soluzione, non è necessaria la risospensione prima dell'uso.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Miscelazione con altre insuline
Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima.
L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

Pompa da infusione sottocutanea continua
Per consigli, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Uso endovenoso

Apidra deve essere usato ad una concentrazione di 1 Unità/ml di insulina glulisina in sistemi di infusione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione con o senza 40 mmol/l di cloruro di potassio usando sacche per infusione di plastica coestrusa polyolefin/poliamide con una linea di infusione dedicata. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.

Dopo diluizione per uso endovenoso, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida e incolore, non deve essere usata se è torbida o con particelle visibili.

Apidra è risultato incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usato con queste soluzioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali **:** http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 300 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

<u>Popolazioni particolari</u>

Insufficienza renale
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

Anziani
Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

Popolazione pediatrica
Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Metodo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

Miscelazione con altre insuline
Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea, non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Per maggiori informazioni circa la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

Penne da utilizzare con le cartucce di Apidra

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo con le seguenti penne:
- JuniorStar per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 0,5 unità
- OptiPen, ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24 e AllStar, per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 1 unità.

Queste cartucce non devono essere utilizzate con nessun'altra penna ricaricabile poiché l'accuratezza del dosaggio è stata stabilita solo con le penne elencate.
E' possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.
Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l'attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'attività ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l'influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina glulisina e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E' necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E' essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

Allattamento

Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l'insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L'allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un'alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

Trattamento

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per pevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

Meccanismo d'azione

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L’attività primaria delle insuline e degli analoghi dell’insulina, compresa l’insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l’assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante l’inibizione della produzione epatica di glucosio. L’insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l’insulina glulisina presenta un inizio d’azione più rapido ed una durata d’azione più breve rispetto all’insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l’insulina glulisina viene iniettata sottocute, l’attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Le attività ipoglicemizzanti dell’insulina glulisina e dell’insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un’unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un’unità di insulina umana regolare.

Proporzionalità della dose

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l’insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell’intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell’effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l’insulina umana.

L’insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell’insulina umana regolare e completa l’effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all’insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell’insulina glulisina e dell’insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l’insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell’insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l’insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all’insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L’insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l’inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell’insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell’inizio del pasto confrontata con l’insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell’inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all’insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l’inizio del pasto confrontata con l’insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell’inizio del pasto (Figura 1C). Sull’asse x, lo zero (freccia) corrisponde all’inizio di un pasto di 15 minuti.

Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC totale e l'AUC (0-2h) che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 1 - Adulti

In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina umana regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici
Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio .

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Diabete mellito di tipo 2 - Adulti
E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

Razza e sesso
In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

<u>Assorbimento e biodisponibilità</u>

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il T_{max} era di 55 minuti e la C_{max} era di $82 \pm 1,3$ μUnità/ml

rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 ± 1,3 μUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 μUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 μUnità/ml.

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore.

Obesità

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

Distribuzione ed eliminazione

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un'ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Anziani
Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

Bambini ed adolescenti
Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 $mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina glulisina e di 801$mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Sodio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 20
Acido cloridrico, concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo della cartuccia

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.
La penna contenente una cartuccia non deve essere conservata in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce integre

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Cartucce in uso

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore tipo I), con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo in combinazione con le penne: OptiPen, ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar o JuniorSTAR (vedere paragrafo 4.4). E' possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

Le penne devono essere utilizzate seguendo le raccomandazioni delle informazioni che vengono fornite dal produttore del dispositivo.

Le istruzioni del produttore per l'utilizzo della penna devono essere seguite scrupolosamente per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina. Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle visibili. Prima dell'inserimento della cartuccia nella penna riutilizzabile, la cartuccia deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. É necessario rimuovere le bolle d'aria presenti nella cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna). Le cartucce vuote non vanno reriempite.

Se la penna non funziona bene (vedere istruzioni per l'utilizzo della penna) la soluzione può essere aspirata dalla cartuccia in una siringa (adatta a contenenre 100 Unità/ml di insulina) e iniettata.
Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed una nuova penna per insulina deve essere utilizzata.

Al fine di prevenire qualsiasi contaminazione, il riutilizzo della penna deve essere fatto solo da un singolo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Miscelazione con altre insuline

Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima. L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/005-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una cartuccia per OptiClik.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 300 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia per OptiClik.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

Anziani
Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

Popolazione pediatrica
Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Metodo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

Miscelazione con altre insuline
Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea, non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Per maggiori informazioni circa la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

Ipoglicemia
Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.
Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiorensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l'attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad

esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'attività ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l'influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina glulisina e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E' necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E' essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

Allattamento

Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l'insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L'allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un'alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

Trattamento

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per prevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

Meccanismo d'azione

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante

l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l'insulina glulisina viene iniettata sottocute, l'attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Le attività ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un'unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un'unità di insulina umana regolare.

Proporzionalità della dose

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell'intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell'effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l'insulina umana.

L'insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell'insulina umana regolare e completa l'effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all'insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l'insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell'insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L'insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l'inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

Figura 1 A

Figura 1B

Figura 1C

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell'inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell'inizio del pasto (Figura 1C). Sull'asse x, lo zero (freccia) corrisponde all'inizio di un pasto di 15 minuti.

Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC totale e l'AUC (0-2h) che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 1 - Adulti

In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici
Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio .

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Diabete mellito di tipo 2 - Adulti
E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

Razza e sesso
In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

Assorbimento e biodisponibilità

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il T_{max} era di 55 minuti e la C_{max} era di 82 ± 1,3 μUnità/ml rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 ± 1,3 μUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 μUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 μUnità/ml.

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore.

Obesità

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

Distribuzione ed eliminazione

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Anziani
Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

Bambini ed adolescenti
Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 $mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina glulisina e di 801$mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Sodio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 20
Acido cloridrico, concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo della cartuccia

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.
La penna che contiene una cartuccia non deve essere conservata in frigorifero.
Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce integre

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Cartucce in uso

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore tipo I), con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica).

La cartuccia in vetro è irreversibilmente integrata in un contenitore trasparente ed attaccata ad un meccanismo in plastica ad un'estremità tramite una barra filettata.

Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce per OptiClik. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le cartucce per OptiClik devono essere utilizzate solamente con OptiClik e come raccomandato dalle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

Le istruzioni del produttore per l'utilizzo della penna devono essere seguite scrupolosamente per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina.

Se OptiClik è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici), essa deve essere eliminata ed utilizzata una nuova OptiClik.

Prima dell'inserimento della cartuccia nella penna riutilizzabile, la cartuccia deve essere conservata a temperatura ambiente per 1 - 2 ore. Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solo se intatta e se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle visibili.

É necessario rimuovere le bolle d'aria presenti nella cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna). Le cartucce vuote non vanno reriempite.

In caso di malfunzionamento della penna (vedere le istruzioni per l'uso della penna), la soluzione può essere estratta dalla cartuccia con una siringa (adatta all'insulina con 100 Unità/ml) ed iniettata.

Al fine di prevenire qualsiasi contaminazione, il riutilizzo della penna deve essere fatto solo da un singolo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Miscelazione con altre insuline

Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima. L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/021-028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 300 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. OptiSet.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

Anziani
Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

Popolazione pediatrica
Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Metodo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

Miscelazione con altre insuline
Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea, non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Prima di utilizzare OptiSet leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo. (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

Ipoglicemia
Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.
Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

Manipolazione della penna

Prima di utilizzare OptiSet è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. OptiSet deve essere utilizzato come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione

dell’angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l’attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l’attività ipoglicemizzante dell’insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l’influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l’uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l’insulina glulisina e l’insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E’ necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E’ essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

Allattamento

Non è noto se l’insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l’insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L’allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un’alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell’uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l’insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in

cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette.</u>
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio / rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

<u>Sintomi</u>

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

<u>Trattamento</u>

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per pevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

<u>Meccanismo d'azione</u>

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante

l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l'insulina glulisina viene iniettata sottocute, l'attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Le attività ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un'unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un'unità di insulina umana regolare.

<u>Proporzionalità della dose</u>

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell'intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell'effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l'insulina umana.

L'insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell'insulina umana regolare e completa l'effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all'insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l'insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell'insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L'insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l'inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

Figura 1 A Figura 1B Figura 1C

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell'inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell'inizio del pasto (Figura 1C). Sull'asse x, lo zero (freccia) corrisponde all'inizio di un pasto di 15 minuti.

Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC totale e l'AUC (0-2h) che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 1 - Adulti

In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici
Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio .

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Diabete mellito di tipo 2 - Adulti
E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

Razza e sesso
In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

Assorbimento e biodisponibilità

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il T_{max} era di 55 minuti e la C_{max} era di 82 ± 1,3 μUnità/ml rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 ± 1,3 μUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il

tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 µUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 µUnità/ml.

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore.

Obesità

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

Distribuzione ed eliminazione

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Anziani
Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

Bambini ed adolescenti
Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 $mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina glulisina e di 801$mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Sodio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 20
Acido cloridrico, concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo della penna

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.
Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne non in uso

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Penne in uso

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore) con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). La cartuccia è sigillata in una penna pre-riempita usa e getta. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima del primo utilizzo, la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore.
Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili e se è di consistenza acquosa. Poichè Apidra è una soluzione, non richiede la risospensione prima dell'uso.

Le penne scariche non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate in modo corretto.

Per prevenire qualsiasi forma di contaminazione, l'utilizzo della penna preriempita deve essere riservato esclusivamente ad un solo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Miscelazione con altre insuline

Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima.
L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

Manipolazione della penna

Consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo prima di utilizzare OptiSet.

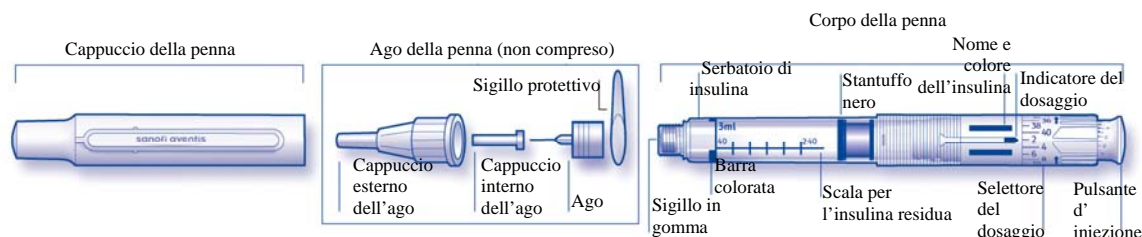



Illustrazione schematica della penna.

Informazioni importanti per l'utilizzo di OptiSet:

- Deve essere inserito sempre un nuovo ago prima di ciascun utilizzo. Devono essere usati solo aghi compatibili per l'utilizzo con OptiSet.
- Deve essere effettuato sempre il test di sicurezza prima di ogni iniezione.
- Se si utilizza una nuova OptiSet occorre effettuare il test di sicurezza iniziale con 8 unità preselezionate dal produttore.
- Il selettore del dosaggio può essere ruotato solo in una direzione.
- Il selettore del dosaggio non deve mai essere ruotato (cambiare la dose) dopo che il pulsante d'iniezione è stato estratto.
- Questa penna è ad uso esclusivo del paziente e non deve essere prestata a nessun altro.
- Se l'iniezione viene praticata da un'altra persona, occorre fare particolare attenzione ad evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- OptiSet non deve mai essere utilizzata se è danneggiata o se il paziente non è sicuro del suo corretto funzionamento.
- Il paziente deve tenere sempre a disposizione una OptiSet di riserva in caso di smarrimento o danneggiamento della propria OptiSet.

Istruzioni per la conservazione

Fare riferimento al paragrafo 6.4 di questo RCP per le istruzioni su come conservare OptiSet.

Se OptiSet è conservata in frigorifero, deve essere tolta 1 o 2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa riscaldare fino a temperatura ambiente. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa.

Dopo l'uso, OptiSet deve essere smaltita in accordo ai requisiti di legge locali.

Manutenzione

OptiSet deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco.

L'esterno della OptiSet può essere pulito con un panno umido.

La penna non deve essere bagnata, lavata o lubrificata perché questo potrebbe danneggiarla.

OptiSet è progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. Il paziente deve evitare situazioni in cui OptiSet potrebbe essere danneggiata. Se il paziente ha il timore che OptiSet possa essere danneggiata, deve usarne una nuova.

Punto 1. Controllo dell'insulina

Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, devono essere controllate l'etichetta sulla penna e sul serbatoio di insulina per assicurarsi che la penna contenga l'insulina corretta.

Occorre controllare anche l'aspetto della soluzione di insulina: deve essere limpida, incolore, senza particelle visibili e deve avere una consistenza acquosa. Non utilizzare OptiSet se l'insulina è torbida, colorata o contiene particelle.

Punto 2. Inserimento dell'ago

Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, inserire l'ago direttamente sulla penna.

Punto 3. Effettuare il test di sicurezza

Prima di ogni iniezione deve essere effettuato il test di sicurezza.

Per una OptiSet nuova e mai utilizzata è già preselezionata dal produttore una dose di 8 unità per il primo test di sicurezza.

Per una OptiSet già utilizzata, deve essere selezionata una dose di 2 unità ruotando il selettore del dosaggio in avanti fino a quando l'indicatore della dose indica il numero 2. Il selettore del dosaggio ruoterà solo in un'unica direzione.

Il pulsante d'iniezione deve essere estratto completamente per caricare la dose. Il selettore del dosaggio non deve mai essere ruotato dopo che il pulsante d'iniezione è stato estratto.

Rimuovere il cappuccio interno ed esterno dell'ago. Il cappuccio esterno deve essere conservato per rimuovere l'ago dopo l'uso.

Mantenendo la penna in posizione verticale e con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago.

A questo punto premere il pulsante d'iniezione fino in fondo.

Se l'insulina è fuoriuscita dalla punta dell'ago, la penna e l'ago funzionano correttamente.
Se invece l'insulina non fuoriuscisse dalla punta dell'ago, ripetere due o più volte le operazioni del punto 3 fino alla fuoriuscita dell'insulina dalla punta dell'ago. Se ancora l'insulina non fuoriuscisse, cambiare l'ago, che potrebbe essere ostruito e provare ancora. Se anche dopo il cambio dell'ago l'insulina non fuoriuscisse, l'OptiSet poterebbe essere danneggiata. Questa OptiSet non deve essere utilizzata.

Punto 4. Selezione della dose

La dose può essere selezionata ad intervalli di 2 unità, da un minimo di 2 unità fino ad un massimo di 40 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 40 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni.

Il paziente deve sempre controllare che ci sia insulina a sufficienza per la dose che deve essere iniettata.

La scala graduata sul serbatoio trasparente di insulina mostra approssimativamente la quantità di insulina rimanente nella OptiSet. Questa scala graduata non deve essere utilizzata per selezionare la dose di insulina.

Se lo stantuffo nero si trova all'inizio della barra colorata, allora sono disponibili circa 40 unità di insulina.

Se lo stantuffo nero è alla fine della barra colorata, allora sono disponibili circa 20 unità di insulina.

Ruotare il selettore del dosaggio in avanti fino a che l'indicatore della dose raggiunge la dose richiesta.

Punto 5. Caricamento della dose

Il pulsante di iniezione deve essere estratto completamente per permettere il caricamento della dose nella penna.

Il paziente deve controllare se la dose selezionata è caricata completamente. Il pulsante d'iniezione non termina la corsa finchè rimane dell'insulina nel serbatoio.

Il pulsante di iniezione permette di controllare l'effettiva dose caricata. Il pulsante d'iniezione deve essere tenuto in tensione durante questo controllo. L'ultima barra spessa visibile sul pulsante d'iniezione mostra la quantità di insulina caricata. Quando il pulsante d'iniezione è mantenuto estratto si può vedere solo la parte superiore di questa barra spessa.

Punto 6. Iniezione della dose

Il paziente deve essere istruito dal personale sanitario sulla tecnica di iniezione.
L'ago deve essere inserito nella cute.

Premere il pulsante d'iniezione fino in fondo. Si sentirà il suono di un click che smetterà quando il pulsante di iniezione sarà stato premuto completamente É necessario mantenere premuto il pulsante di iniezione per 10 secondi prima di estrarre l'ago dalla cute. Questo assicura che l'intera dose di insulina sia stata erogata.

Punto 7. Rimozione e smaltimento dell'ago

L'ago deve essere rimosso ed eliminato dopo ogni iniezione. Questo aiuta a prevenire contaminazioni e/o infezioni così come l'ingresso di aria nel serbatoio di insulina e la perdita di insulina che può causare dosaggi imprecisi. Gli aghi non devono essere riutilizzati.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main
Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/013-020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra SoloStar 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

<u>Popolazioni particolari</u>

Insufficienza renale
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

Anziani
Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

Popolazione pediatrica
Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Metodo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

Miscelazione con altre insuline
Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea, non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Prima di utilizzare SoloStar, leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.
Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

Manipolazione della penna

Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. SoloStar deve essere utilizzato come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinalisimili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione

dell’angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l’attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l’attività ipoglicemizzante dell’insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l’influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l’uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l’insulina glulisina e l’insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E’ necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E’ essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

Allattamento

Non è noto se l’insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l’insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L’allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un’alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell’uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l’insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in

cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio / rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

Trattamento

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per pevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

Meccanismo d'azione

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante

l’inibizione della produzione epatica di glucosio. L’insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l’insulina glulisina presenta un inizio d’azione più rapido ed una durata d’azione più breve rispetto all’insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l’insulina glulisina viene iniettata sottocute, l’attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Le attività ipoglicemizzanti dell’insulina glulisina e dell’insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un’unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un’unità di insulina umana regolare.

Proporzionalità della dose

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l’insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell’intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell’effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l’insulina umana.

L’insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell’insulina umana regolare e completa l’effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all’insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell’insulina glulisina e dell’insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l’insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell’insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l’insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all’insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L’insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l’inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell’insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell’inizio del pasto confrontata con l’insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell’inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all’insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l’inizio del pasto confrontata con l’insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell’inizio del pasto (Figura 1C). Sull’asse x, lo zero (freccia) corrisponde all’inizio di un pasto di 15 minuti.

Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l’insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In

questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC $_{totale}$ e l'AUC $_{(0-2h)}$ che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

<u>Efficacia e sicurezza clinica</u>

Diabete mellito di tipo 1 - Adulti

In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici
Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA_{1c}) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio .

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Diabete mellito di tipo 2 - Adulti
E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

Razza e sesso
In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

Assorbimento e biodisponibilità

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il T_{max} era di 55 minuti e la C_{max} era di 82 $\pm$ 1,3 μUnità/ml rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 $\pm$ 1,3 μUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 µUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 µUnità/ml.

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore.

<u>Obesità</u>

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

<u>Distribuzione ed eliminazione</u>

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

Insufficienza epatica
Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

Anziani
Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

Bambini ed adolescenti
Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 $mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina glulisina e di 801$mg.h.dl^{-1}$ per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Sodio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 20
Acido cloridrico, concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo della penna

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C, lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.
Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<u>Penne non in uso</u>

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

<u>Penne in uso</u>

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore) con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). La cartuccia è sigillata in una penna pre-riempita usa e getta. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore.

Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili e se è di consistenza acquosa. Poichè Apidra è una soluzione, non richiede la risospensione prima dell'uso.

Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate in modo corretto.

Per prevenire qualsiasi forma di contaminazione, l'utilizzo della penna pre-riempita deve essere riservato esclusivamente ad un solo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

<u>Miscelazione con altre insuline</u>

Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima. L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

Manipolazione della penna

Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo prima di utilizzare SoloStar.

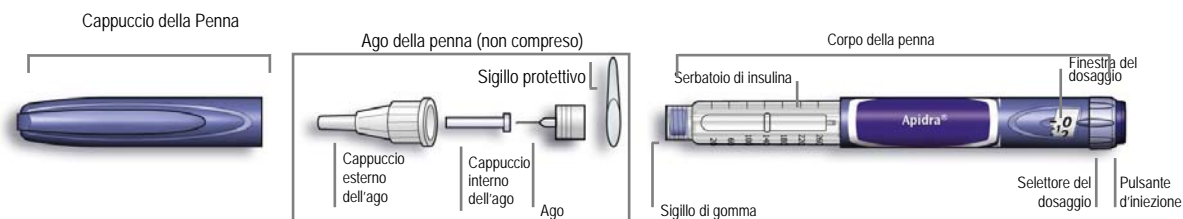



Illustrazione schematica della penna

Informazioni importanti per l'utilizzo di SoloStar:

- Prima di ciascun uso, deve sempre essere inserito con attenzione un ago nuovo ed effettuato il test di sicurezza. Non selezionare una dose e/o non premere il pulsante di iniezione senza ago inserito. Utilizzare solamente aghi compatibili per l'uso con SoloStar.
- E' necessaria particolare cautela per evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- SoloStar non deve essere mai utilizzata se è danneggiata o il paziente non è sicuro che funzioni correttamente.
- Il paziente deve tenere sempre a disposizione una SoloStar di scorta nel caso che SoloStar sia persa o danneggiata.

Istruzioni per la conservazione

Fare riferimento al paragrafo 6.4 di questo RCP per le istruzioni su come conservare SoloStar.

Se SoloStar è conservata in frigorifero, deve essere tolta 1 o 2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa scaldare fino a temperatura ambiente. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa.

La SoloStar utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

Manutenzione

SoloStar deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco.

L'esterno di SoloStar può essere pulito con un panno umido.

La penna non deve essere bagnata, lavata o lubrificata poiché questo potrebbe danneggiarla.

SoloStar è stata progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. Il paziente deve evitare situazioni in cui SoloStar possa essere danneggiata. Se il paziente ha il timore che SoloStar possa essere danneggiata, deve usarne una nuova.

Punto 1. Controllo dell'insulina

Controllare l'etichetta sulla penna per assicurarsi che contenga l'insulina corretta. Apidra SoloStar è di colore blu. Il pulsante d'iniezione è di colore blu scuro e sull'estremità vi è un anello in rilievo. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, controllare l'aspetto dell'insulina: la soluzione di insulina deve essere limpida, incolore, senza particelle solide visibili e deve essere di consistenza acquosa.

Punto 2. Inserimento dell'ago

Si possono utilizzare esclusivamente aghi compatibili per l'utilizzo con SoloStar.
Per ogni iniezione dovrà essere sempre utilizzato un nuovo ago sterile. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, inserire con attenzione l'ago direttamente sulla penna.

Punto 3. Effettuare il test di sicurezza

Prima di ogni iniezione deve essere effettuato il test di sicurezza per assicurarsi del corretto funzionamento della penna e dell'ago e per rimuovere le bolle d'aria.

Deve essere selezionato un dosaggio di 2 unità.
I cappucci interno ed esterno dell'ago devono essere rimossi.

Mantenendo la penna in posizione verticale e con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare leggermente con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago.

Successivamente premere il pulsante d'iniezione fino in fondo.

Se l'insulina fuoriesce dalla punta dell'ago, la penna e l'ago funzionano correttamente.
Se invece l'insulina non fuoriuscisse dalla punta dell'ago, ripetere le operazioni del punto 3 fino alla fuoriuscita dell'insulina.

Punto 4. Selezione della dose

La dose può essere selezionata ad intervalli di 1 unità, da un minimo di 1 unità fino ad un massimo di 80 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 80 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni.

La finestra del dosaggio deve indicare "0" dopo il test di sicurezza. A questo punto è possibile selezionare la dose.

Punto 5. Iniezione della dose

Il paziente deve essere istruito dal personale sanitario sulla tecnica di iniezione.

L'ago deve essere inserito nella cute.

Il pulsante d'iniezione deve essere premuto fino in fondo. É necessario mantenere premuto il pulsante di iniezione per 10 secondi prima dell'estrazione dell'ago. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina.

Punto 6. Rimozione e smaltimento dell'ago

L'ago deve essere rimosso ed eliminato dopo ogni iniezione. Questo previene contaminazioni e/o infezioni, ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina. Gli aghi non devono essere riutilizzati.

E' necessaria particolare cautela nel rimuovere e smaltire l'ago. Devono essere seguite le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (ad esempio usare una stessa tecnica di posizionamento del cappuccio) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive.

Il cappuccio deve essere riposizionato sulla penna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/029-036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu/

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par 7 della direttiva 2001/83/EC e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan,* RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (flaconcino 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino.

insulina glulisina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).
Ciascun flaconcino contiene 10 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 1000 Unità.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metacresolo, cloruro di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in un flaconcino.
1 flaconcino da 10 ml.
2 flaconcini da 10 ml.
4 flaconcini da 10 ml.
5 flaconcini da 10 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo o endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARECHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare solo soluzioni limpide ed incolori.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

<u>Confezione integra</u>
Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

<u>Dopo il primo utilizzo</u>
Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/001 1 flaconcino da 10 ml
EU/1/04/285/002 2 flaconcini da 10 ml
EU/1/04/285/003 4 flaconcini da 10 ml
EU/1/04/285/004 5 flaconcini da 10 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Apidra

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (flaconcino 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile.

insulina glulisina

Uso sottocutaneo o endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad /Exp:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto /Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA’

10 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (cartuccia)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia

insulina glulisina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metacresolo, cloruro di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in una cartuccia.
1 cartuccia da 3 ml.
3 cartucce da 3 ml
4 cartucce da 3 ml
5 cartucce da 3 ml
6 cartucce da 3 ml
8 cartucce da 3 ml
9 cartucce da 3 ml
10 cartucce da 3 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo con le penne: OptiPen, ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar, JuniorSTAR.
E’ possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare solo soluzioni limpide ed incolori.

Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed una nuova penna per insulina deve essere utilizzata.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Confezione integra:
Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo: il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare. Conservare la cartuccia inserita nella penna al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/005 1 cartuccia da 3 ml
EU/1/04/285/006 3 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/007 4 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/008 5 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/009 6 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/010 8 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/011 9 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/012 10 cartucce da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Apidra

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (cartuccia)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile

insulina glulisina

Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso di penne specifiche: vedere foglio illustrativo.

3. DATA DI SCADENZA

Scad /Exp

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto /Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

TESTO DA APPORRE SUL FOGLIO DI ALLUMINIO UTILIZZATO PER SIGILLARE IL CONTENITORE DI PLASTICA TRASPARENTE CONTENENTE LA CARTUCCIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia

insulina glulisina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

Dopo aver inserito una cartuccia nuova:
Controlli che la sua penna per insulina funzioni correttamente prima di iniettarsi la prima dose. Consulti il manuale di istruzioni della sua penna per insulina per ulteriori dettagli.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (cartuccia per OptiClik)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia per OptiClik

Insulina glulisina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metacresolo, cloruro di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in una cartuccia per OptiClik.
1 cartuccia da 3 ml.
3 cartucce da 3 ml.
4 cartucce da 3 ml.
5 cartucce da 3 ml.
6 cartucce da 3 ml.
8 cartucce da 3 ml.
9 cartucce da 3 ml.
10 cartucce da 3 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Da utilizzare solo con OptiClik.
Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE, SE NECESSARIO

Usare solo soluzioni limpide ed incolori.

Se OptiClik è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed utilizzata una nuova OptiClik.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Confezione integra:
Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo: Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare. Conservare la cartuccia inserita nella penna al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/021 1 cartuccia da 3 ml
EU/1/04/285/022 3 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/023 4 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/024 5 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/025 6 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/026 8 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/027 9 cartucce da 3 ml
EU/1/04/285/028 10 cartucce da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Apidra

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (cartuccia per OptiClik)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile

insulina glulisina

Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Da utilizzare solo con OptiClik.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. /Exp:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto /Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (penna pre-riempita OptiSet)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

insulina glulisina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metacresolo, cloruro di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. OptiSet
1 penna da 3 ml.
3 penne da 3 ml
4 penne da 3 ml
5 penne da 3 ml
6 penne da 3 ml
8 penne da 3 ml
9 penne da 3 ml
10 penne da 3 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE, SE NECESSARIO

Usare solo soluzioni limpide ed incolori.

Utilizzare solamente aghi che siano stati approvati per l’uso con OptiSet.

INFORMAZIONI IMPORTANTI
Inserire sempre un ago nuovo prima dell'uso di OptiSet.
Effettuare sempre un test di sicurezza prima dell'uso di OptiSet.
Leggere tutto il foglio illustrativo prima di utilizzare OptiSet per la prima volta.

Nuove informazioni per l'uso:
- Il nome dell'insulina è riportato sulla penna
- Il selettore del dosaggio può essere ruotato solamente in una direzione

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Confezione integra:
Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo: Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C.
Non refrigerare.
Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/013 1 penna da 3 ml
EU/1/04/285/014 3 penne da 3 ml
EU/1/04/285/015 4 penne da 3 ml
EU/1/04/285/016 5 penne da 3 ml
EU/1/04/285/017 6 penne da 3 ml
EU/1/04/285/018 8 penne da 3 ml
EU/1/04/285/019 9 penne da 3 ml
EU/1/04/285/020 10 penne da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Apidra OptiSet

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (penna pre-riempita OptiSet)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile.

insulina glulisina

Uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. /Exp:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto /Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 ml

6. ALTRO

OptiSet

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (penna pre-riempita SoloStar)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra SoloStar. 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

insulina glulisina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: metacresolo, cloruro di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.
1 penna da 3 ml.
3 penne da 3 ml
4 penne da 3 ml
5 penne da 3 ml
6 penne da 3 ml
8 penne da 3 ml
9 penne da 3 ml
10 penne da 3 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare solo soluzioni limpide ed incolori.

Utilizzare solamente aghi compatibili per l'uso con SoloStar.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Confezione integra
Conservare in frigorifero
. Non congelare. Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare.
Conservare la penna al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/029 1 penna da 3 ml
EU/1/04/285/030 3 penne da 3 ml
EU/1/04/285/031 4 penne da 3 ml
EU/1/04/285/032 5 penne da 3 ml
EU/1/04/285/033 6 penne da 3 ml
EU/1/04/285/034 8 penne da 3 ml
EU/1/04/285/035 9 penne da 3 ml
EU/1/04/285/036 10 penne da 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Aprire qui

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Apidra SoloStar

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (penna pre-riempita SoloStar)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile.

Insulina glulisina

Uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. /Exp:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto /Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 ml

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: informazioni per l'utilizzatore

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino
insulina glulisina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra
3. Come usare Apidra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apidra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve

Apidra è un antidiabetico, utilizzato per ridurre gli elevati livelli di zucchero (glicemia) nel sangue dei pazienti adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia in cui l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente per controllare la glicemia.

Apidra è prodotto mediante un processo biotecnologico. Ha un rapido inizio d'azione entro 10-20 minuti ed una breve durata d'azione di circa 4 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra

Non usi Apidra
- Se lei è allergico all'insulina glulisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se la sua glicemia è troppo bassa (ipoglicemia), segua le linee-guida per l'ipoglicemia (veda il riquadro alla fine di questo foglio illustrativo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Apidra.

Segua attentamente le istruzioni relative alla dose, al monitoraggio (esami del sangue), alla dieta ed all'attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico curante.

Gruppi speciali di pazienti

Se ha problemi al fegato o ai reni, consulti il medico perché potrebbe aver bisogno di una dose inferiore.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il medico. Potrebbe aver bisogno di discutere circa i seguenti aspetti:
- disponibilità di insulina nel paese di destinazione,
- sufficienti scorte di insulina, siringhe, ecc.,
- corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio,
- intervallo tra i pasti e somministrazione dell'insulina durante il viaggio,
- possibili effetti del cambiamento del fuso orario,
- rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati,
- cosa fare in situazioni di emergenza se non si sente bene o si ammala.

Malattie e lesioni

Nelle seguenti situazioni il controllo del diabete può richiedere maggior attenzione:
- Se è malato o ha gravi lesioni c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue aumenti (iperglicemia).
- Se non si alimenta a sufficienza, c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue diminuisca (ipoglicemia).

Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. **Contatti il medico rapidamente.**

Inoltre se soffre di diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente) non sospenda il trattamento con l'insulina né l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che le sono vicine del suo bisogno di insulina.

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o con un pregresso ictus, trattati con pioglitazone e insulina hanno sviluppato scompenso cardiaco. Informi il medico appena possibile se ha segni di scompenso cardiaco quali un respiro insolitamente corto o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Apidra

Alcuni medicinali possono determinare cambiamenti dei valori di zucchero nel sangue (riduzione o aumento o entrambi a seconda della situazione). In ogni caso è necessaria una ottimizzazione della dose di insulina per evitare livelli di zucchero nel sangue troppo bassi o troppo elevati. Faccia attenzione quando inizia o sospende l'uso di un altro farmaco.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prima di assumere un medicinale chieda al medico se, ed in quale modo, questo può agire sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

Medicinali che possono causare una diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) includono:
- tutti gli altri medicinali utilizzati per trattare il diabete,
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (usati per trattare alcune condizioni cardiache o la pressione alta),
- disopiramide (usata per trattare alcune condizioni cardiache),
- fluoxetina (usata per trattare la depressione),
- fibrati (usati per abbassare livelli elevati di grassi nel sangue),
- inibitori della monoamino-ossidasi (MAO) (usati per trattare la depressione),
- pentossifillina, propossifene, salicilati (quali aspirina, usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- antibiotici sulfonamidici.

Medicinali che possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) includono:

- corticosteroidi (quali il "cortisone", usato per trattare l'infiammazione),
- danazolo (un farmaco che agisce sull'ovulazione),
- diazossido (usato per trattare la pressione alta),
- diuretici (usati per trattare la pressione alta o l'eccessiva ritenzione di liquidi),
- glucagone (ormone del pancreas usato per trattare l'ipoglicemia grave),
- isoniazide (usata per trattare la tubercolosi),
- estrogeni e progesterone (come nella pillola anticoncezionale usata per il controllo delle nascite),
- derivati fenotiazinici (usati per trattare i disordini psichiatrici),
- somatotropina (ormone della crescita),
- agenti simpaticomimetici (quali epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina usati per trattare l'asma),
- ormoni tiroidei (usati per trattare i disordini della tiroide),
- inibitori della proteasi (usati per trattare l'HIV).
- medicinali antipsicotici atipici (quali olanzapina e clozapina).

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei assume:

- beta-bloccanti (usati per trattare la pressione alta),
- clonidina (usata per trattare la pressione alta),
- sali di litio (usati per trattare i disordini psichiatrici).

La pentamidina (usata per trattare alcune infezioni causate da parassiti) può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti, come tutti gli altri simpaticolitici (quali clonidina, guanetidina e reserpina), possono ridurre od annullare completamente i segni premonitori che la aiutano a riconoscere una ipoglicemia.

Se non è sicuro di stare assumendo uno di questi medicinali chieda al medico o al farmacista.

Apidra con alcol

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, o se è già in stato di gravidanza. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare il diabete attentamente e prevenire l'ipoglicemia per la salute del bambino.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'impiego di Apidra in donne in gravidanza.

Se sta allattando al seno, consulti il medico, in quanto potrebbero essere necessarie modifiche della dose di insulina e della dieta.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di

- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
- iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Tenga conto della possibilità che questo si verifichi in tutte le situazioni in cui lei potrebbe rappresentare un rischio sia per lei stesso che per gli altri (come guidando un'automobile o

manovrando macchinari). Si rivolga al medico per avere un consiglio se sia opportuno che lei si metta alla guida se:
– ha frequenti episodi ipoglicemici,
– i tipici segni che la aiutano ad identificare un'ipoglicemia sono ridotti o assenti.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Apidra

Dose

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Sulla base del suo stile di vita, dei risultati dei test per il livello di zucchero nel sangue (glicemia) e dell'impiego precedente di insulina, il medico stabilirà la quantità di Apidra che le è necessaria.

Apidra è un'insulina ad azione breve. Il medico potrebbe consigliare di associarla ad un'insulina ad azione prolungata o intermedia, ad un'insulina basale od a compresse usate per trattare livelli elevati di zucchero nel sangue.

Se passa da un'altra insulina all'insulina glulisina, potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose di insulina.

Molti fattori possono influenzare i suoi livelli di zucchero nel sangue. È opportuno che lei conosca questi fattori in modo che lei possa agire adeguatamente in caso di cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue e quindi evitare che diventino troppo elevati o troppo bassi. Per ulteriori informazioni, consultare il riquadro alla fine di questo foglio.

Metodo di somministrazione

Apidra va iniettato sotto la pelle (via sottocutanea). Può anche essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario qualificato sotto attenta supervisione del medico.

Il medico le indicherà l'area più idonea all'iniezione di Apidra. Apidra può essere iniettato nella parete addominale, nella coscia o nell'avambraccio o come infusione continua nella parete addominale. L'effetto dell'insulina sarà leggermente più veloce quando viene iniettata nella parete addominale. Come per tutte le insuline, le sedi di iniezioni e di infusione devono essere ruotate da un'iniezione all'altra nell'ambito di un'area prescelta (addome, coscia o avambraccio).

Frequenza di somministrazione

Apidra deve essere somministrato poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti).

Istruzioni per l'uso corretto

Come usare i flaconcini

I flaconcini di Apidra sono da utilizzare con siringhe da insulina con la scala graduata corrispondente e con un sistema da infusione di insulina a pompa.

Controlli il flaconcino prima dell'uso. Lo utilizzi solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili al suo interno. Non agitare o miscelare prima dell'uso.

Utilizzi sempre un nuovo flaconcino se si accorge che il controllo degli zuccheri nel sangue è inaspettatamente peggiorato. Questo poiché l'insulina potrebbe aver perso parte della sua efficacia. Se pensa di poter avere un problema con Apidra, lo faccia controllare dal medico o dal farmacista.

Se deve miscelare due tipi di insulina

Apidra non deve essere miscelato con nessun preparato se non con l'insulina umana NPH.

Se Apidra viene miscelato con insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per primo. L'iniezione va effettuata immediatamente dopo la miscelazione.

Come maneggiare un sistema di infusione a pompa

Prima dell'utilizzo di Apidra nel sistema a pompa dovrebbe aver ricevuto istruzioni dettagliate su come usare il sistema a pompa. In aggiunta, dovrebbe avere informazioni su cosa fare in caso di malattia, livelli di zuccheri troppo alti o troppo bassi o malfunzionamento della pompa.

Utilizzi il sistema a pompa consigliato dal medico. Legga e segua le istruzioni che sono fornite con la pompa da infusione di insulina. Segua le istruzioni fornite dal medico circa la velocità di infusione basale e le quantità di insulina in bolo da assumere ai pasti. Misuri la glicemia regolarmente per assicurarsi di avere benefici dell'infusione di insulina e per assicurarsi che la pompa da insulina funzioni correttamente.

Sostituisca il set da infusione ed il serbatoio almeno ogni 48 ore utilizzando la tecnica asettica. Queste istruzioni potrebbero essere diverse da quelle fornite con la pompa da infusione di insulina. Quando si usa Apidra nel sistema a pompa, è importante seguire sempre queste istruzioni specifiche. Non seguire queste istruzioni specifiche può portare ad eventi avversi gravi.

Apidra non deve mai essere miscelato con diluenti o qualsiasi altra insulina quando utilizzato in una pompa.

Cosa fare in caso di malfunzionamento od utilizzo non corretto del sistema a pompa da infusione

Problemi alla pompa o del set di infusione o un utilizzo non corretto della pompa possono risultare in una somministrazione insufficiente di insulina. Questo può portare velocemente ad una iperglicemia e chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta utilizzando grassi anzicchè zuccheri). Se la glicemia inzia a salire, consultare il medico, farmacista o infermiere appena possibile. Le diranno cosa fare.
Potrebbe dover utilizzare Apidra con siringhe o penne. Deve sempre avere a disposizione un sistema di somministrazione di insulina alternativo per iniezione sottocutanea in caso di malfunzionamento del sistema a pompa.

Se usa più Apidra di quanto deve

Se **ha iniettato una dose troppo alta di Apidra,** i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo bassi (ipoglicemia).
Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre consumare pasti più sostanziosi e controllare lo zucchero nel sangue. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.

Se dimentica di usare Apidra

Se ha **dimenticato una dose di Apidra** o **non ha iniettato abbastanza insulina**, i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo elevati (iperglicemia). Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. Per informazioni sul trattamento dell'iperglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Apidra

Questo può portare a iperglicemia grave (livelli molto alti di zucchero nel sangue) e chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Non interrompa Apidra senza consultare un medico, che le dirà cosa è necessario fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Scambi di insuline

Deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi di medicinale fra Apidra e altre insuline.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) può essere molto grave. L'ipoglicemia è un evento avverso riportato molto comunemente (può interessare più di 1 paziente su 10).
Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero) significa che non vi è zucchero a sufficienza nel sangue. Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, lei può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Se ha sintomi di livelli bassi di zucchero nel sangue, agisca **immediatamente** per aumentare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Vedere il riquadro alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni importanti sull'ipoglicemia e su come deve essere trattata.

Se ha i seguenti sintomi, contatti immediatamente il medico:
Reazioni allergiche sitemiche sono eventi avversi riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Allergia generalizzata all'insulina: i sintomi associati possono includere vaste reazioni sulla pelle (eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo), edema grave della pelle o delle membrane mucose (angioedema), dispnea, abbassamento della pressione con battiti cardiaci rapidi e sudorazione. Potrebbero essere sintomi di casi severi di una **reazione allergica generalizzata alle insuline, inclusa una reazione anafilattica, che potrebbero costituire un pericolo per la vita**.

Iperglicemia significa che vi è troppo zucchero nel sangue. La frequenza di iperglicemia non può essere stimata. Una glicemia troppo alta può indicare che potrebbe essere necessaria più insulina di quanta ne è stata somministrata.
L'iperglicemia può causare chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta utilizzando grassi anzicchè zuccheri).
Questi sono effetti collaterali gravi.
Queste condizioni si possono verificare quando vi sono problemi con la pompa di infusione o quando si usa in modo non corretto il sistema a pompa.
Questo significa che si potrebbe non ricevere sempre abbastanza insulina per il trattamento del diabete.

Se questo accade, cercare assistenza medica con urgenza.
Tenere sempre a disposizione un sistema di somministrazione di insulina alternativo per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 3 alle sezioni "Come maneggiare un sistema di infusione a pompa" e "Cosa fare in caso di malfunzionamento od utilizzo non corretto del sistema di pompa da infusione").
Per maggiori informazioni su segni e sintomi di iperglicemia fare riferimento al riquadro alla fine di questo foglio.

Altri effetti collaterali

Effetti indesiderati segnalati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- Reazioni cutanee e allergiche nella sede di iniezione

Potrebbero verificarsi reazioni nella sede dell'iniezione (quali arrossamento, dolore insolitamente intenso durante l'iniezione, prurito, ponfi (bolle), gonfiore o infiammazione). Questi disturbi possono estendersi attorno alla sede dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni minori all'insulina si risolve in pochi giorni o entro poche settimane.

Effetti indesiderati segnalati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- Cambiamenti cutanei nel sito di iniezione (lipodistrofia)

Se si inietta troppo spesso l'insulina nella stessa zona della pelle il tessuto adiposo sottocutaneo al di sotto di questa zona può ridursi o ispessirsi. L'insulina che si inietta in una sede in tali condizioni potrebbe non essere adeguatamente efficace. Variando la sede di ogni iniezione si può contribuire a prevenire questo tipo di alterazioni della pelle.

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:
- **Reazioni oculari**

Una variazione marcata (miglioramento o peggioramento) nei livelli di zucchero nel sangue può disturbare temporaneamente la vista. Se soffre di retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi associata al diabete), episodi ipoglicemici gravi possono provocare una perdita temporanea della vista.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apidra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

<u>Flaconcini integri</u>
Conservare in frigorifero (2°-8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

<u>Flaconcini aperti</u>
Una volta utilizzato, il flaconcino può essere conservato per un massimo di 4 settimane nella confezione originale a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Non utilizzi il flaconcino dopo questo periodo.
Si raccomanda di prendere nota sull'etichetta del flaconcino della data del primo utilizzo.

Non utilizzare questo medicinale se la soluzione non appare limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apidra

- Il principio attivo è l’insulina glulisina. Ciascun ml della soluzione contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg). Ciascun flaconcino contiene 10 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 1000 Unità.
- Gli altri componenti sono: metacresolo (vedere paragrafo 2 “Apidra contiene”), cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 “Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra”), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di Apidra e contenuto della confezione

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino è una soluzione acquosa, limpida, incolore senza particelle visibili.

Ciascun flaconcino contiene 10 ml di soluzione (1000 Unità). Sono disponibili confezioni da 1, 2, 4 e 5 flaconcini. E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Produttore:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali **http://www.ema.europa.eu/**

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Porti sempre con sé un po' di zucchero (almeno 20 grammi).
Porti con sé informazioni che indichino che lei è una persona affetta da diabete.

IPERGLICEMIA (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia), potrebbe non aver iniettato abbastanza insulina.

Perché si verifica iperglicemia?
Esempi includono:
- non ha iniettato insulina o ne ha somministrata una quantità insufficiente od ancora quando l'insulina diventa meno efficace (ad esempio, perché conservata non correttamente),
- sta facendo meno esercizio fisico del solito, oppure è particolarmente stressato (emotivamente o fisicamente), o nei casi di lesioni, intervento chirurgico, infezione o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Sintomi di avvertimento di iperglicemia
Sete, aumento della necessità di urinare, debolezza, pelle secca, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia e presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine. Dolore addominale, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o anche perdita di conoscenza possono indicare una condizione grave (chetoacidosi) derivante da carenza di insulina.

Cosa deve fare in caso di iperglicemia?
Controlli il più presto possibile lo zucchero nel sangue e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine qualora intervenga uno qualsiasi dei sintomi riportati sopra. Una grave iperglicemia o chetoacidosi devono sempre essere trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

IPOGLICEMIA (bassi livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare infarto o danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Generalmente lei deve essere in grado di riconoscere quando i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo, così da poter prendere adeguate precauzioni.

Perchè si verifica ipoglicemia?
Esempi includono:
- ha iniettato troppa insulina,
- ha saltato o ritardato i pasti,
- non sta mangiando a sufficienza, o il cibo consumato contiene una quantità di carboidrati inferiore a quella normalmente assunta (i carboidrati sono zucchero e sostanze simili allo zucchero; tuttavia i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- ha perso carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- beve bevande alcoliche, particolarmente se sta mangiando poco,
- sta facendo più esercizio fisico del solito, o un tipo diverso di attività fisica,
- si sta riprendendo da lesioni, un intervento chirurgico o stress,
- si sta riprendendo da una malattia o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

L'ipoglicemia può anche verificarsi più facilmente se:
- è all'inizio del trattamento con insulina o è passato ad un diverso tipo di insulina,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi nella norma o mostrano variazioni,

- è variata la zona della pelle in cui inietta l’insulina (per esempio dalla coscia alla parte superiore del braccio),
- soffre di gravi malattie al rene o al fegato, oppure di altre malattie come l’ipotiroidismo.

Sintomi di avvertimento di ipoglicemia

- Nell’organismo

Esempi di sintomi che indicano che i livelli ematici di zucchero si stanno abbassando troppo o troppo velocemente: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Questi sintomi possono spesso svilupparsi prima di quelli che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero.

- Nel cervello

Esempi di sintomi che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero: emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reagire, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (a volte afasia), disturbi della vista, tremore, paralisi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazioni di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell’autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni e perdita della conoscenza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia (“sintomi di avvertimento”) possono variare, essere meno evidenti o addirittura completamente assenti se:
- è anziano,
- ha il diabete da molto tempo,
- soffre di un certo tipo di malattia neurologica (neuropatia autonomica diabetica),
- dopo un recente episodio ipoglicemico (per esempio il giorno prima) o se l'ipoglicemia appare lentamente,
- i livelli di glicemia sono quasi normali o almeno decisamente migliorati,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, “Apidra e altri medicinali).

In questi casi, si può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della conoscenza) senza riconoscerla per tempo. Pertanto impari a conoscere i sintomi di avvertimento. Se si rende necessario, controlli più frequenti della glicemia possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, eviti tutte quelle situazioni (come la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa dell’ipoglicemia.

Cosa deve fare in caso di ipoglicemia?
1. Non inietti insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, quale glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero. Attenzione: i dolcificanti artificiali e gli alimenti contenenti dolcificanti (quali bevande dietetiche) non aiutano a trattare l’ipoglicemia.
2. A questo punto consumi del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio pane o pasta). Il medico o l’infermiere devono discutere precedentemente con lei di tali misure.
3. Se si verifica un’altra ipoglicemia, assuma nuovamente 10-20 g di zucchero.
4. Parli con il medico non appena si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia o nel caso che essa si verifichi di nuovo.

Informi i suoi parenti, amici e colleghi vicini che:
se non è in grado di deglutire o se perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è sicuri che si sia verificato un evento ipoglicemico.

È opportuno controllare la glicemia immediatamente dopo aver assunto dello zucchero per avere conferma che fosse in corso un episodio ipoglicemico.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Apidra può essere somministrato per via endovenosa. Questo deve essere fatto da personale sanitario qualificato.

Istruzioni per la somministrazione endovenosa

Apidra deve essere usato ad una concentrazione di 1 Unità/ml di insulina glulisina in sistemi di infusione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione con o senza 40 mmol/l di cloruro di potassio usando sacche per infusione di plastica coestrusa polyolefin/poliamide con una linea di infusione dedicata. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.

Dopo diluizione per uso endovenoso, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida e incolore, non deve essere usata se è torbida o con particelle visibili.

Apidra è risultato incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usato con queste soluzioni. L’uso di altre soluzioni non è stato studiato.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: informazioni per l'utilizzatore

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia
insulina glulisina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei. Le istruzioni per l'utilizzo della penna per insulina sono fornite con la sua penna per insulina. Faccia riferimento a queste prima di utilizzare il suo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra
3. Come usare Apidra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apidra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve

Apidra è un antidiabetico, utilizzato per ridurre gli elevati livelli di zucchero (glicemia) nel sangue dei pazienti adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia in cui l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente per controllare la glicemia.

Apidra è prodotto mediante un processo biotecnologico. Ha un rapido inizio d'azione entro 10-20 minuti ed una breve durata d'azione di circa 4 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra

Non usi Apidra
- Se lei è allergico all'insulina glulisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se la sua glicemia è troppo bassa (ipoglicemia), segua le linee-guida per l'ipoglicemia (veda il riquadro alla fine di questo foglio illustrativo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Apidra.

Segua attentamente le istruzioni relative alla dose, al monitoraggio (esami del sangue), alla dieta ed all'attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico curante.

<u>Gruppi speciali di pazienti</u>

Se ha problemi al fegato o ai reni, consulti il medico perché potrebbe aver bisogno di una dose inferiore.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il medico. Potrebbe aver bisogno di discutere circa i seguenti aspetti:
– disponibilità di insulina nel paese di destinazione,
– sufficienti scorte di insulina, siringhe, ecc.,
– corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio,
– intervallo tra i pasti e somministrazione dell'insulina durante il viaggio,
– possibili effetti del cambiamento del fuso orario,
– rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati,
– cosa fare in situazioni di emergenza se non si sente bene o si ammala.

Malattie e lesioni

Nelle seguenti situazioni il controllo del diabete può richiedere maggior attenzione:
– Se è malato o ha gravi lesioni c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue aumenti (iperglicemia).
– Se non si alimenta a sufficienza, c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue diminuisca (ipoglicemia).

Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. **Contatti il medico rapidamente.**

Inoltre se soffre di diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente) non sospenda il trattamento con l'insulina né l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che le sono vicine del suo bisogno di insulina.

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o con un pregresso ictus, trattati con pioglitazone e insulina hanno sviluppato scompenso cardiaco. Informi il medico appena possibile se ha segni di scompenso cardiaco quali un respiro insolitamente corto o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Apidra

Alcuni medicinali possono determinare cambiamenti dei valori di zucchero nel sangue (riduzione o aumento o entrambi a seconda della situazione). In ogni caso è necessaria una ottimizzazione della dose di insulina per evitare livelli di zucchero nel sangue troppo bassi o troppo elevati. Faccia attenzione quando inizia o sospende l'uso di un altro farmaco.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prima di assumere un medicinale chieda al medico se, ed in quale modo, questo può agire sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

Medicinali che possono causare una diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) includono:
– tutti gli altri medicinali utilizzati per trattare il diabete,
– inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (usati per trattare alcune condizioni cardiache o la pressione alta),
– disopiramide (usata per trattare alcune condizioni cardiache),
– fluoxetina (usata per trattare la depressione),
– fibrati (usati per abbassare livelli elevati di grassi nel sangue),
– inibitori della monoamino-ossidasi (MAO) (usati per trattare la depressione),
– pentossifillina, propossifene, salicilati (quali aspirina, usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre),
– antibiotici sulfonamidici.

Medicinali che possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) includono:
– corticosteroidi (quali il "cortisone", usato per trattare l'infiammazione),
– danazolo (un farmaco che agisce sull'ovulazione),
– diazossido (usato per trattare la pressione alta),
– diuretici (usati per trattare la pressione alta o l'eccessiva ritenzione di liquidi),
– glucagone (ormone del pancreas usato per trattare l'ipoglicemia grave),
– isoniazide (usata per trattare la tubercolosi),
– estrogeni e progesterone (come nella pillola anticoncezionale usata per il controllo delle nascite),
– derivati fenotiazinici (usati per trattare i disordini psichiatrici),
– somatotropina (ormone della crescita),
– agenti simpaticomimetici (quali epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina usati per trattare l'asma),
– ormoni tiroidei (usati per trattare i disordini della tiroide),
– inibitori della proteasi (usati per trattare l'HIV),
– medicinali antipsicotici atipici (quali olanzapina e clozapina).

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei assume:
– beta-bloccanti (usati per trattare la pressione alta),
– clonidina (usata per trattare la pressione alta),
– sali di litio (usati per trattare i disordini psichiatrici).

La pentamidina (usata per per trattare alcune infezioni causate da parassiti) può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti, come tutti gli altri simpaticolitici (quali clonidina, guanetidina e reserpina), possono ridurre od annullare completamente i segni premonitori che la aiutano a riconoscere una ipoglicemia.

Se non è sicuro di stare assumendo uno di questi medicinali chieda al medico o al farmacista.

Apidra con alcol

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, o se è già in stato di gravidanza. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare il diabete attentamente e prevenire l'ipoglicemia per la salute del bambino.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'impiego di Apidra in donne in gravidanza.

Se sta allattando al seno, consulti il medico, in quanto potrebbero essere necessarie modifiche della dose di insulina e della dieta.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di
– ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
– iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Tenga conto della possibilità che questo si verifichi in tutte le situazioni in cui lei potrebbe rappresentare un rischio sia per lei stesso che per gli altri (come guidando un'automobile o manovrando macchinari). Si rivolga al medico per avere un consiglio se sia opportuno che lei si metta alla guida se:

– ha frequenti episodi ipoglicemici,
– i tipici segni che la aiutano ad identificare un'ipoglicemia sono ridotti o assenti.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Apidra

Dose

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Sulla base del suo stile di vita, dei risultati dei test per il livello di zucchero nel sangue (glicemia) e dell’impiego precedente di insulina, il medico stabilirà la quantità di Apidra che le è necessaria.

Apidra è un’insulina ad azione breve. Il medico potrebbe consigliare di associarla ad un’insulina ad azione prolungata o intermedia, ad un’insulina basale od a compresse usate per trattare livelli elevati di zucchero nel sangue.

Se passa da un’altra insulina all’insulina glulisina, potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose di insulina.

Molti fattori possono influenzare i suoi livelli di zucchero nel sangue. È opportuno che lei conosca questi fattori in modo che lei possa agire adeguatamente in caso di cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue e quindi evitare che diventino troppo elevati o troppo bassi. Per ulteriori informazioni, consultare il riquadro alla fine di questo foglio.

Metodo di somministrazione

Apidra va iniettato sotto la pelle (via sottocutanea).

Il medico le indicherà l’area più idonea all’iniezione di Apidra. Apidra può essere iniettato nella parete addominale, nella coscia o nell’avambraccio o come infusione continua nella parete addominale. L’effetto dell’insulina sarà leggermente più veloce quando viene iniettata nella parete addominale. Come per tutte le insuline, le sedi di iniezioni e di infusione devono essere ruotate da un’iniezione all’altra nell’ambito di un’area prescelta (addome, coscia o avambraccio).

Frequenza di somministrazione

Apidra deve essere somministrato poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti).

Istruzioni per l’uso corretto

Come usare le cartucce

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo con le seguenti penne:
- JuniorStar per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 0,5 unità
- OptiPen, ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24 e AllStar, per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 1 unità.

Queste cartucce non devono essere utilizzate con nessun’altra penna ricaricabile poiché l’accuratezza del dosaggio è stata stabilita solo con le penne elencate.
E’ possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

Le penne devono essere utilizzate seguendo le raccomandazioni delle informazioni che vengono fornite dal produttore del dispositivo.

Le istruzioni del produttore per l’utilizzo della penna devono essere attentamente seguite per il caricamento della cartuccia, l’inserimento dell’ago e la somministrazione di insulina.

Si raccomanda di conservare la cartuccia a temperatura ambiente per 1 - 2 ore prima di inserirla nella penna.

Controlli la cartuccia prima dell’uso. La utilizzi solamente se la soluzione è limpida, incolore e non contiene particelle visibili al suo interno.

Non agitare o miscelare prima dell’uso.

Attenzioni particolari prima dell’iniezione

Prima dell’utilizzo, rimuova tutte le bolle d’aria (veda le istruzioni per l’uso della penna).
Non riempia nuovamente le cartucce vuote.

Al fine di prevenire qualsiasi contaminazione, il riutilizzo della penna deve essere fatto solo da Lei.

Problemi con la penna per insulina?

Faccia riferimento alle istruzioni del produttore per l’utilizzo della penna.
Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed una nuova penna per insulina deve essere utilizzata.

Se la penna per insulina non funziona bene, è possibile aspirare l’insulina dalla cartuccia con una siringa per iniezione. Sarà quindi opportuno avere a disposizione anche siringhe per iniezione ed aghi. Tuttavia, usi solamente siringhe per iniezione che siano destinate per una concentrazione di insulina di 100 Unità per millilitro.

Se usa più Apidra di quanto deve

Se **ha iniettato una dose troppo alta di Apidra,** i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo bassi (ipoglicemia).
Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. In generale, per prevenire l’ipoglicemia occorre consumare pasti più sostanziosi e controllare lo zucchero nel sangue. Per informazioni sul trattamento dell’ipoglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.

Se dimentica di usare Apidra

Se ha **dimenticato una dose di Apidra** o **non ha iniettato abbastanza insulina**, i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo elevati (iperglicemia). Controlli lo zucchero nel sangue

frequentemente. Per informazioni sul trattamento dell'iperglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Apidra

Questo può portare a iperglicemia grave (livelli molto alti di zucchero nel sangue) e chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Non interrompa Apidra senza consultare un medico, che le dirà cosa è necessario fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Scambi di insuline

Deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi di medicinale fra Apidra e altre insuline.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) può essere molto grave. L'ipoglicemia è un evento avverso riportato molto comunemente (può interessare più di 1 paziente su 10). **Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero) significa che non vi è zucchero a sufficienza nel sangue.** Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, lei può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Se ha sintomi di livelli bassi di zucchero nel sangue, agisca **immediatamente** per aumentare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Vedere il riquadro alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni importanti sull'ipoglicemia e su come deve essere trattata.

Se ha i seguenti sintomi, contatti immediatamente il medico:
Reazioni allergiche sitemiche sono eventi avversi riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Allergia generalizzata all'insulina: i sintomi associati possono includere vaste reazioni sulla pelle (eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo), edema grave della pelle o delle membrane mucose (angioedema), dispnea, abbassamento della pressione con battiti cardiaci rapidi e sudorazione. Potrebbero essere sintomi di casi severi di una **reazione allergica generalizzata alle insuline, inclusa una reazione anafilattica, che potrebbero costituire un pericolo per la vita**.

Iperglicemia significa che vi è troppo zucchero nel sangue. La frequenza di iperglicemia non può essere stimata. Una glicemia troppo alta può indicare che potrebbe essere necessaria più insulina di quanta ne è stata somministrata. Può essere grave se la glicemia diventa molto alta.
Per maggiori informazioni su segni e sintomi di iperglicemia fare riferimento al riquadro alla fine di questo foglio.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati segnalati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- Reazioni cutanee e allergiche nella sede di iniezione

Potrebbero verificarsi reazioni nella sede dell'iniezione (quali arrossamento, dolore insolitamente intenso durante l'iniezione, prurito, ponfi (bolle), gonfiore o infiammazione). Questi disturbi possono

estendersi attorno alla sede dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni minori all'insulina si risolve in pochi giorni o entro poche settimane.

Effetti indesiderati segnalati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- Cambiamenti cutanei nel sito di iniezione (lipodistrofia)

Se si inietta troppo spesso l'insulina nella stessa zona della pelle il tessuto adiposo sottocutaneo al di sotto di questa zona può ridursi o ispessirsi. L'insulina che si inietta in una sede in tali condizioni potrebbe non essere adeguatamente efficace. Variando la sede di ogni iniezione si può contribuire a prevenire questo tipo di alterazioni della pelle.

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

- **Reazioni oculari**

Una variazione marcata (miglioramento o peggioramento) nei livelli di zucchero nel sangue può disturbare temporaneamente la vista. Se soffre di retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi associata al diabete), episodi ipoglicemici gravi possono provocare una perdita temporanea della vista.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apidra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi Apidra dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della cartuccia dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Cartucce integre
Conservare in frigorifero (2°-8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Cartucce in uso
Le cartucce in uso (nella penna per insulina) possono essere conservate per un massimo di 4 settimane ad una temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. La cartuccia in uso non deve essere conservata in frigorifero. Non la utilizzi dopo questo periodo.

Non utilizzare questo medicinale se la soluzione non appare limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apidra

- Il principio attivo è l'insulina glulisina. Ciascun ml della soluzione contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg). Ciascuna cartuccia contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 300 Unità.
- Gli altri componenti sono: metacresolo (vedere paragrafo 2 "Apidra contiene"), cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 "Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra"), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Apidra e contenuto della confezione

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia è una soluzione acquosa, limpida, incolore senza particelle visibili.

Ciascuna cartuccia contiene 3 ml di soluzione (300 Unità). Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Produttore:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali **http://www.ema.europa.eu/**

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Porti sempre con sé un po' di zucchero (almeno 20 grammi).
Porti con sé informazioni che indichino che lei è una persona affetta da diabete.

IPERGLICEMIA (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia), potrebbe non aver iniettato abbastanza insulina.

Perché si verifica iperglicemia?
Esempi includono:
- non ha iniettato insulina o ne ha somministrata una quantità insufficiente od ancora quando l'insulina diventa meno efficace (ad esempio, perché conservata non correttamente),
- sta facendo meno esercizio fisico del solito, oppure è particolarmente stressato (emotivamente o fisicamente), o nei casi di lesioni, intervento chirurgico, infezione o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Sintomi di avvertimento di iperglicemia
Sete, aumento della necessità di urinare, debolezza, pelle secca, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia e presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine. Dolore addominale, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o anche perdita di conoscenza possono indicare una condizione grave (chetoacidosi) derivante da carenza di insulina.

Cosa deve fare in caso di iperglicemia?
Controlli il più presto possibile lo zucchero nel sangue e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine qualora intervenga uno qualsiasi dei sintomi riportati sopra. Una grave iperglicemia o chetoacidosi devono sempre essere trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

IPOGLICEMIA (bassi livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare infarto o danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Generalmente lei deve essere in grado di riconoscere quando i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo, così da poter prendere adeguate precauzioni.

Perchè si verifica ipoglicemia?
Esempi includono:
- ha iniettato troppa insulina,
- ha saltato o ritardato i pasti,
- non sta mangiando a sufficienza, o il cibo consumato contiene una quantità di carboidrati inferiore a quella normalmente assunta (i carboidrati sono zucchero e sostanze simili allo zucchero; tuttavia i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- ha perso carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- beve bevande alcoliche, particolarmente se sta mangiando poco,
- sta facendo più esercizio fisico del solito, o un tipo diverso di attività fisica,
- si sta riprendendo da lesioni, un intervento chirurgico o stress,
- si sta riprendendo da una malattia o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Ipoglicemia può anche verificarsi più facilmente se:
- è all'inizio del trattamento con insulina o è passato ad un diverso tipo di insulina,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi nella norma o mostrano variazioni,

- è variata la zona della pelle in cui inietta l'insulina (per esempio dalla coscia alla parte superiore del braccio),
- soffre di gravi malattie al rene o al fegato, oppure di altre malattie come l'ipotiroidismo.

Sintomi di avvertimento di ipoglicemia

- Nell'organismo

Esempi di sintomi che indicano che i livelli ematici di zucchero si stanno abbassando troppo o troppo velocemente: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Questi sintomi possono spesso svilupparsi prima di quelli che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero.

- Nel cervello

Esempi di sintomi che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero: emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reagire, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (a volte afasia), disturbi della vista, tremore, paralisi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazioni di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni e perdita della conoscenza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di avvertimento") possono variare, essere meno evidenti o addirittura completamente assenti se:

- è anziano,
- ha il diabete da molto tempo,
- soffre di un certo tipo di malattia neurologica (neuropatia autonomica diabetica),
- dopo un recente episodio ipoglicemico (per esempio il giorno prima) o se l'ipoglicemia appare lentamente,
- i livelli di glicemia sono quasi normali o almeno decisamente migliorati,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

In questi casi, si può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della conoscenza) senza riconoscerla per tempo. Pertanto impari a conoscere i suoi sintomi di avvertimento. Se si rende necessario, controlli più frequenti della glicemia possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, eviti tutte quelle situazioni (come la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa dell'ipoglicemia.

Cosa deve fare in caso di ipoglicemia?

1. Non inietti insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, quale glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero. Attenzione: i dolcificanti artificiali e gli alimenti contenenti dolcificanti (quali bevande dietetiche) non aiutano a trattare l'ipoglicemia.
2. A questo punto consumi del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio pane o pasta). Il medico o l'infermiere devono discutere precedentemente con lei di tali misure.
3. Se si verifica un'altra ipoglicemia, assuma nuovamente 10-20 g di zucchero.
4. Parli con il medico non appena si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia o nel caso che essa si verifichi di nuovo.

Informi i suoi parenti, amici e colleghi vicini che:
se non è in grado di deglutire o se perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è sicuri che si sia verificato un evento ipoglicemico.

È opportuno controllare la glicemia immediatamente dopo aver assunto dello zucchero per avere conferma che fosse in corso un episodio ipoglicemico.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: informazioni per l'utilizzatore

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia per OptiClik
Insulina glulisina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei. Le istruzioni per l'utilizzo di OptiClik, penna per insulina, sono fornite con la sua OptiClik. Faccia riferimento a queste prima di utilizzare il suo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra
3. Come usare Apidra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apidra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve

Apidra è un antidiabetico, utilizzato per ridurre gli elevati livelli di zucchero (glicemia) nel sangue dei pazienti adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia in cui l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente per controllare la glicemia.

Apidra è prodotto mediante un processo biotecnologico. Ha un rapido inizio d'azione entro 10-20 minuti ed una breve durata d'azione di circa 4 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra

Non usi Apidra
- Se lei è allergico all'insulina glulisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se la sua glicemia è troppo bassa (ipoglicemia), segua le linee-guida per l'ipoglicemia (veda il riquadro alla fine di questo foglio illustrativo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Apidra.

Segua attentamente le istruzioni relative alla dose, al monitoraggio (esami del sangue), alla dieta ed all'attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico curante.

<u>Gruppi speciali di pazienti</u>

Se ha problemi al fegato o ai reni, consulti il medico perché potrebbe aver bisogno di una dose inferiore.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il medico. Potrebbe aver bisogno di discutere circa i seguenti aspetti:
- disponibilità di insulina nel paese di destinazione,
- sufficienti scorte di insulina, siringhe, ecc.,
- corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio,
- intervallo tra i pasti e somministrazione dell'insulina durante il viaggio,
- possibili effetti del cambiamento del fuso orario,
- rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati,
- cosa fare in situazioni di emergenza se non si sente bene o si ammala.

Malattie e lesioni

Nelle seguenti situazioni il controllo del diabete può richiedere maggior attenzione:
- Se è malato o ha gravi lesioni c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue aumenti (iperglicemia).
- Se non si alimenta a sufficienza, c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue diminuisca (ipoglicemia).

Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. **Contatti il medico rapidamente.**

Inoltre se soffre di diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente) non sospenda il trattamento con l'insulina né l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che le sono vicine del suo bisogno di insulina.

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o con un pregresso ictus, trattati con pioglitazone e insulina hanno sviluppato scompenso cardiaco. Informi il medico appena possibile se ha segni di scompenso cardiaco quali un respiro insolitamente corto o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Apidra

Alcuni medicinali possono determinare cambiamenti dei valori di zucchero nel sangue (riduzione o aumento o entrambi a seconda della situazione). In ogni caso è necessaria una ottimizzazione della dose di insulina per evitare livelli di zucchero nel sangue troppo bassi o troppo elevati. Faccia attenzione quando inizia o sospende l'uso di un altro farmaco.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prima di assumere un medicinale chieda al medico se, ed in quale modo, questo può agire sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

Medicinali che possono causare una diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) includono:
- tutti gli altri medicinali utilizzati per trattare il diabete,
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (usati per trattare alcune condizioni cardiache o la pressione alta),
- disopiramide (usata per trattare alcune condizioni cardiache),
- fluoxetina (usata per trattare la depressione),
- fibrati (usati per abbassare livelli elevati di grassi nel sangue),
- inibitori della monoamino-ossidasi (MAO) (usati per trattare la depressione),
- pentossifillina, propossifene, salicilati (quali aspirina, usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- antibiotici sulfonamidici.

Medicinali che possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) includono:

- corticosteroidi (quali il "cortisone", usato per trattare l'infiammazione),
- danazolo (un farmaco che agisce sull'ovulazione),
- diazossido (usato per trattare la pressione alta),
- diuretici (usati per trattare la pressione alta o l'eccessiva ritenzione di liquidi),
- glucagone (ormone del pancreas usato per trattare l'ipoglicemia grave),
- isoniazide (usata per trattare la tubercolosi),
- estrogeni e progesterone (come nella pillola anticoncezionale usata per il controllo delle nascite),
- derivati fenotiazinici (usati per trattare i disordini psichiatrici),
- somatotropina (ormone della crescita),
- agenti simpaticomimetici (quali epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina usati per trattare l'asma),
- ormoni tiroidei (usati per trattare i disordini della tiroide),
- inibitori della proteasi (usati per trattare l'HIV).
- - medicinali antipsicotici atipici (quali olanzapina e clozapina).

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei assume:

- beta-bloccanti (usati per trattare la pressione alta),
- clonidina (usata per trattare la pressione alta)
- sali di litio (usati per trattare i disordini psichiatrici)

La pentamidina (usata per per trattare alcune infezioni causate da parassiti) può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti, come tutti gli altri simpaticolitici (quali clonidina, guanetidina e reserpina), possono ridurre od annullare completamente i segni premonitori che la aiutano a riconoscere una ipoglicemia.

Se non è sicuro di stare assumendo uno di questi medicinali chieda al medico o al farmacista.

Apidra con alcol

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, o se è già in stato di gravidanza. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. E'importante controllare il diabete attentamente e prevenire l'ipoglicemia per la salute del bambino.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'impiego di Apidra in donne in gravidanza.

Se sta allattando al seno, consulti il medico, in quanto potrebbero essere necessarie modifiche della dose di insulina e della dieta.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di

- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
- iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Tenga conto della possibilità che questo si verifichi in tutte le situazioni in cui lei potrebbe rappresentare un rischio sia per lei stesso che per gli altri (come guidando un'automobile o manovrando macchinari). Si rivolga al medico per avere un consiglio se sia opportuno che lei si metta alla guida se:
– ha frequenti episodi ipoglicemici,
– i tipici segni che la aiutano ad identificare un'ipoglicemia sono ridotti o assenti.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Apidra

Dose

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Sulla base del suo stile di vita, dei risultati dei test per il livello di zucchero nel sangue (glicemia) e dell'impiego precedente di insulina, il medico stabilirà la quantità di Apidra che le è necessaria.

Apidra è un'insulina ad azione breve. Il medico potrebbe consigliare di associarla ad un'insulina ad azione prolungata o intermedia, ad un'insulina basale od a compresse usate per trattare livelli elevati di zucchero nel sangue.

Se passa da un'altra insulina all'insulina glulisina, potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose di insulina.

Molti fattori possono influenzare i suoi livelli di zucchero nel sangue. È opportuno che lei conosca questi fattori in modo che lei possa agire adeguatamente in caso di cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue e quindi evitare che diventino troppo elevati o troppo bassi. Per ulteriori informazioni, consultare il riquadro alla fine di questo foglio.

Metodo di somministrazione

Apidra va iniettato sotto la pelle (via sottocutanea).

Il medico le indicherà l'area più idonea all'iniezione di Apidra. Apidra può essere iniettato nella parete addominale, nella coscia o nell'avambraccio o come infusione continua nella parete addominale. L'effetto dell'insulina sarà leggermente più veloce quando viene iniettata nella parete addominale. Come per tutte le insuline, le sedi di iniezioni e di infusione devono essere ruotate da un'iniezione all'altra nell'ambito di un'area prescelta (addome, coscia o avambraccio).

Frequenza di somministrazione

Apidra deve essere somministrato poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti).

Istruzioni per l’uso corretto

Come usare le cartucce per OptiClik

Apidra in cartucce per OptiClik è stato sviluppato per l’utilizzo esclusivo con OptiClik. Le istruzioni del produttore per l’utilizzo della penna devono essere seguite scrupolosamente per il caricamento della cartuccia, l’inserimento dell’ago e la somministrazione dell’iniezione di insulina.

Prima dell’inserimento della cartuccia nella penna riutilizzabile OptiClik, la cartuccia deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. Le bolle d’aria devono essere rimosse dalla cartuccia prima dell’iniezione (veda le istruzioni per l’uso della penna). Le cartucce vuote non devono essere reriempite.

Controlli la cartuccia prima dell’uso. La utilizzi solamente se la soluzione è limpida, incolore e non contiene particelle visibili al suo interno.
Non agitare o miscelare prima dell’uso.

Problemi con OptiClik?

Faccia riferimento alle istruzioni del produttore per l’utilizzo della penna.
Se OptiClik è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed utilizzata una nuova OptiClik.

Al fine di prevenire qualsiasi contaminazione, il riutilizzo della penna deve essere fatto solo da Lei.

Se OptiClik non funziona bene, è possibile aspirare l’insulina dalla cartuccia in una siringa per iniezione. Pertanto tenga a disposizione anche siringhe ed aghi. Tuttavia, usi solamente siringhe che siano destinate per una concentrazione di insulina di 100 Unità per millilitro.

Se usa più Apidra di quanto deve

Se **ha iniettato una dose troppo alta di Apidra,** i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo bassi (ipoglicemia).
Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. In generale, per prevenire l’ipoglicemia occorre consumare pasti più sostanziosi e controllare lo zucchero nel sangue. Per informazioni sul trattamento dell’ipoglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.

Se dimentica di usare Apidra

Se ha **dimenticato una dose di Apidra** o **non ha iniettato abbastanza insulina**, i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo elevati (iperglicemia). Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente Per informazioni sul trattamento dell’iperglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Apidra

Questo può portare a iperglicemia grave (livelli molto alti di zucchero nel sangue) e chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Non interrompa Apidra senza consultare un medico, che le dirà cosa è necessario fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

Scambi di insuline

Deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi di medicinale fra Apidra e altre insuline.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) può essere molto grave. L'ipoglicemia è un evento avverso riportato molto comunemente (può interessare più di 1 paziente su 10). **Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero) significa che non vi è zucchero a sufficienza nel sangue.** Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, lei può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Se ha sintomi di livelli bassi di zucchero nel sangue, agisca **immediatamente** per aumentare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Vedere il riquadro alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni importanti sull'ipoglicemia e su come deve essere trattata.

<u>Se ha i seguenti sintomi, contatti immediatamente il medico:</u>
Reazioni allergiche sitemiche sono eventi avversi riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Allergia generalizzata all'insulina: i sintomi associati possono includere vaste reazioni sulla pelle (eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo), edema grave della pelle o delle membrane mucose (angioedema), dispnea, abbassamento della pressione con battiti cardiaci rapidi e sudorazione. Potrebbero essere sintomi di casi severi di una **reazione allergica generalizzata alle insuline, inclusa una reazione anafilattica, che potrebbero costituire un pericolo per la vita**.

Iperglicemia significa che vi è troppo zucchero nel sangue. La frequenza di iperglicemia non può essere stimata. Una glicemia troppo alta può indicare che potrebbe essere necessaria più insulina di quanta ne è stata somministrata. Può essere grave se la glicemia diventa molto alta.
Per maggiori informazioni su segni e sintomi di iperglicemia fare riferimento al riquadro alla fine di questo foglio.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati segnalati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- Reazioni cutanee e allergiche nella sede di iniezione

Potrebbero verificarsi reazioni nella sede dell'iniezione (quali arrossamento, dolore insolitamente intenso durante l'iniezione, prurito, ponfi (bolle), gonfiore o infiammazione). Questi disturbi possono estendersi attorno alla sede dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni minori all'insulina si risolve in pochi giorni o entro poche settimane.

Effetti indesiderati segnalati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- Cambiamenti cutanei nel sito di iniezione (lipodistrofia)

Se si inietta troppo spesso l'insulina nella stessa zona della pelle il tessuto adiposo sottocutaneo al di sotto di questa zona può ridursi o ispessirsi. L'insulina che si inietta in una sede in tali condizioni potrebbe non essere adeguatamente efficace. Variando la sede di ogni iniezione si può contribuire a prevenire questo tipo di alterazioni della pelle.

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

- **Reazioni oculari**

Una variazione marcata (miglioramento o peggioramento) nei livelli di zucchero nel sangue può disturbare temporaneamente la vista. Se soffre di retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi associata al diabete), episodi ipoglicemici gravi possono provocare una perdita temporanea della vista.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apidra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi Apidra dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della cartuccia dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Cartucce integre
Conservare in frigorifero (2° - 8°C).
Non congelare.
Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Cartucce in uso
Le cartucce in uso (nella penna per insulina) possono essere conservate per un massimo di 4 settimane ad una temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. La cartuccia in uso non deve essere conservata in frigorifero. Non la utilizzi dopo questo periodo.

Non utilizzare questo medicinale se la soluzione non appare limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apidra

- Il principio attivo è l'insulina glulisina. Ciascun ml della soluzione contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg). Ciascuna cartuccia contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalente a 300 Unità.
- Gli altri componenti sono: metacresolo (vedere paragrafo 2 "Apidra contiene"), cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 "Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra"), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Apidra e contenuto della confezione

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia è una soluzione acquosa, limpida, incolore senza particelle visibili. **Questa cartuccia è da utilizzare soltanto con OptiClik.**

Ciascuna cartuccia contiene 3 ml di soluzione (300 Unità). Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Produttore:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D- 65926 Frankfurt
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali **http://www.ema.europa.eu/**

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Porti sempre con sé un po' di zucchero (almeno 20 grammi).
Porti con sé informazioni che indichino che lei è una persona affetta da diabete.

IPERGLICEMIA (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia), potrebbe non aver iniettato abbastanza insulina.

Perché si verifica iperglicemia?
Esempi includono:
- non ha iniettato insulina o ne ha somministrata una quantità insufficiente od ancora quando l'insulina diventa meno efficace (ad esempio, perché conservata non correttamente),
- sta facendo meno esercizio fisico del solito, oppure è particolarmente stressato (emotivamente o fisicamente), o nei casi di lesioni, intervento chirurgico, infezione o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Sintomi di avvertimento di iperglicemia
Sete, aumento della necessità di urinare, debolezza, pelle secca, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia e presenza di glucosio ocorpi chetonici nelle urine. Dolore addominale, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o anche perdita di conoscenza possono indicare una condizione grave (chetoacidosi) derivante da carenza di insulina.

Cosa deve fare in caso di iperglicemia?
Controlli il più presto possibile lo zucchero nel sangue e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine qualora intervenga uno qualsiasi dei sintomi riportati sopra. Una grave iperglicemia o chetoacidosi devono sempre essere trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

IPOGLICEMIA (bassi livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare infarto o danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Generalmente lei deve essere in grado di riconoscere quando i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo, così da poter prendere adeguate precauzioni.

Perchè si verifica ipoglicemia?
Esempi includono:
- ha iniettato troppa insulina,
- ha saltato o ritardato i pasti,
- non sta mangiando a sufficienza, o il cibo consumato contiene una quantità di carboidrati inferiore a quella normalmente assunta (i carboidrati sono zucchero e sostanze simili allo zucchero; tuttavia i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- ha perso carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- beve bevande alcoliche, particolarmente se sta mangiando poco,
- sta facendo più esercizio fisico del solito, o un tipo diverso di attività fisica,
- si sta riprendendo da lesioni, un intervento chirurgico o stress,
- si sta riprendendo da una malattia o febbre ,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Ipoglicemia può anche verificarsi più facilmente se:
- è all'inizio del trattamento con insulina o è passato ad un diverso tipo di insulina,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi nella norma o mostrano variazioni,

- è variata la zona della pelle in cui inietta l' insulina (per esempio dalla coscia alla parte superiore del braccio),
- soffre di gravi malattie al rene o al fegato, oppure di altre malattie come l'ipotiroidismo.

Sintomi di avvertimento di ipoglicemia

- Nell'organismo

Esempi di sintomi che indicano che i livelli ematici di zucchero si stanno abbassando troppo o troppo velocemente: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Questi sintomi possono spesso svilupparsi prima di quelli che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero.

- Nel cervello

Esempi di sintomi che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero: emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reagire, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (a volte afasia), disturbi della vista, tremore, paralisi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazioni di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni e perdita della conoscenza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di avvertimento") possono variare, essere meno evidenti o addirittura completamente assenti se:
- è anziano,
- ha il diabete da molto tempo,
- soffre di un certo tipo di malattia neurologica (neuropatia autonomica diabetica),
- dopo un recente episodio ipoglicemico (per esempio il giorno prima) o se l'ipoglicemia appare lentamente,
- i livelli di glicemia sono quasi normali o almeno decisamente migliorati,
- sta assumento o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali).

In questi casi, si può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della conoscenza) senza riconoscerla per tempo. Pertanto impari a conoscere i suoi sintomi di avvertimento. Se si rende necessario, controlli più frequenti della glicemia possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, eviti tutte quelle situazioni (come la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa dell'ipoglicemia

Cosa deve fare in caso di ipoglicemia?

1. Non inietti insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, quale glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero. Attenzione: i dolcificanti artificiali e gli alimenti contenenti dolcificanti (quali bevande dietetiche) non aiutano a trattare l'ipoglicemia.
2. A questo punto consumi del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio pane o pasta). Il medico o l'infermiere devono discutere precedentemente con lei di tali misure.
3. Se si verifica un'altra ipoglicemia, assuma nuovamente 10-20 g di zucchero.
4. Parli con il medico non appena si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia o nel caso che essa si verifichi di nuovo.

Informi i suoi parenti, amici e colleghi vicini che:
se non è in grado di deglutire o se perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è sicuri che si sia verificato un evento ipoglicemico.

È opportuno controllare la glicemia immediatamente dopo aver assunto dello zucchero per avere conferma che fosse in corso un episodio ipoglicemico.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: informazioni per l'utilizzatore

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita
insulina glulisina

Legga attentamente questo foglio, comprese le Istruzioni per l'Uso di Apidra (penna pre-riempita OtpiSet) prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra
3. Come usare Apidra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apidra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve

Apidra è un antidiabetico, utilizzato per ridurre gli elevati livelli di zucchero (glicemia) nel sangue dei pazienti adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia in cui l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente per controllare la glicemia.

Apidra è prodotto mediante un processo biotecnologico. Ha un rapido inizio d'azione entro 10-20 minuti ed una breve durata d'azione di circa 4 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra

Non usi Apidra
- Se lei è allergico all'insulina glulisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se la sua glicemia è troppo bassa (ipoglicemia), segua le linee-guida per l'ipoglicemia (veda il riquadro alla fine di questo foglio illustrativo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Apidra.

Segua attentamente le istruzioni relative alla dose, al monitoraggio (esami del sangue), alla dieta ed all'attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico curante.

Gruppi speciali di pazienti

Se ha problemi al fegato o ai reni, consulti il medico perché potrebbe aver bisogno di una dose inferiore.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il medico. Potrebbe aver bisogno di discutere circa i seguenti aspetti:

- disponibilità di insulina nel paese di destinazione,
- sufficienti scorte di insulina, siringhe, ecc.,
- corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio,
- intervallo tra i pasti e somministrazione dell'insulina durante il viaggio,
- possibili effetti del cambiamento del fuso orario,
- rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati,
- cosa fare in situazioni di emergenza se non si sente bene o si ammala.

Malattie e lesioni

Nelle seguenti situazioni il controllo del diabete può richiedere maggior attenzione:

- Se è malato o ha gravi lesioni c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue aumenti (iperglicemia).
- Se non si alimenta a sufficienza, c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue diminuisca (ipoglicemia).

Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. **Contatti il medico rapidamente.**

Inoltre se soffre di diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente) non sospenda il trattamento con l'insulina né l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che le sono vicine del suo bisogno di insulina.

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o con un pregresso ictus, trattati con pioglitazone e insulina hanno sviluppato scompenso cardiaco. Informi il medico appena possibile se ha segni di scompenso cardiaco quali un respiro insolitamente corto o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Apidra

Alcuni medicinali possono determinare cambiamenti dei valori di zucchero nel sangue (riduzione o aumento o entrambi a seconda della situazione). In ogni caso è necessaria una ottimizzazione della dose di insulina per evitare livelli di zucchero nel sangue troppo bassi o troppo elevati. Faccia attenzione quando inizia o sospende l'uso di un altro farmaco.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prima di assumere un medicinale chieda al medico se, ed in quale modo, questo può agire sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

Medicinali che possono causare una diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) includono:

- tutti gli altri medicinali utilizzati per trattare il diabete,
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (usati per trattare alcune condizioni cardiache o la pressione alta),
- disopiramide (usata per trattare alcune condizioni cardiache),
- fluoxetina (usata per trattare la depressione),
- fibrati (usati per abbassare livelli elevati di grassi nel sangue),
- inibitori della monoamino-ossidasi (MAO) (usati per trattare la depressione),
- pentossifillina, propossifene, salicilati (quali aspirina, usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre),
- antibiotici sulfonamidici.

Medicinali che possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) includono:
- corticosteroidi (quali il "cortisone", usato per trattare l'infiammazione),
- danazolo (un farmaco che agisce sull'ovulazione),
- diazossido (usato per trattare la pressione alta),
- diuretici (usati per trattare la pressione alta o l'eccessiva ritenzione di liquidi),
- glucagone (ormone del pancreas usato per trattare l'ipoglicemia grave),
- isoniazide (usata per trattare la tubercolosi),
- estrogeni e progesterone (come nella pillola anticoncezionale usata per il controllo delle nascite),
- derivati fenotiazinici (usati per trattare i disordini psichiatrici),
- somatotropina (ormone della crescita),
- agenti simpaticomimetici (quali epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina usati per trattare l'asma),
- ormoni tiroidei (usati per trattare i disordini della tiroide),
- inibitori della proteasi (usati per trattare l'HIV),
- medicinali antipsicotici atipici (quali olanzapina e clozapina).

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei assume:
- beta-bloccanti (usati per trattare la pressione alta),
- clonidina (usata per trattare la pressione alta),
- sali di litio (usati per trattare i disordini psichiatrici).

La pentamidina (usata per trattare alcune infezioni causate da parassiti) può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti, come tutti gli altri simpaticolitici (quali clonidina, guanetidina e reserpina), possono ridurre od annullare completamente i segni premonitori che la aiutano a riconoscere una ipoglicemia.

Se non è sicuro di stare assumendo uno di questi medicinali chieda al medico o al farmacista.

Apidra con alcol

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, o se è già in stato di gravidanza. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare il diabete attentamente e prevenire l'ipoglicemia per la salute del bambino.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'impiego di Apidra in donne in gravidanza.

Se sta allattando al seno, consulti il medico, in quanto potrebbero essere necessarie modifiche della dose di insulina e della dieta.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
- iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Tenga conto della possibilità che questo si verifichi in tutte le situazioni in cui lei potrebbe rappresentare un rischio sia per lei stesso che per gli altri (come guidando un'automobile o

manovrando macchinari). Si rivolga al medico per avere un consiglio se sia opportuno che lei si metta alla guida se:
- ha frequenti episodi ipoglicemici,
- i tipici segni che la aiutano ad identificare un'ipoglicemia sono ridotti o assenti.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Apidra

Dose

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Sulla base del suo stile di vita, dei risultati dei test per il livello di zucchero nel sangue (glicemia) e dell’impiego precedente di insulina, il medico stabilirà la quantità di Apidra che le è necessaria.

Apidra è un’insulina ad azione breve. Il medico potrebbe consigliare di associarla ad un’insulina ad azione prolungata o intermedia, ad un’insulina basale od a compresse usate per trattare livelli elevati di zucchero nel sangue.

Se passa da un’altra insulina all’insulina glulisina, potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose di insulina.

Molti fattori possono influenzare i suoi livelli di zucchero nel sangue. È opportuno che lei conosca questi fattori in modo che lei possa agire adeguatamente in caso di cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue e quindi evitare che diventino troppo elevati o troppo bassi. Per ulteriori informazioni, consultare il riquadro alla fine di questo foglio.

Metodo di somministrazione

Apidra va iniettato sotto la pelle (via sottocutanea).

Il medico le indicherà l’area più idonea all’iniezione di Apidra. Apidra può essere iniettato nella parete addominale, nella coscia o nell’avambraccio o come infusione continua nella parete addominale. L’effetto dell’insulina sarà leggermente più veloce quando viene iniettata nella parete addominale. Come per tutte le insuline, le sedi di iniezioni e di infusione devono essere ruotate da un’iniezione all’altra nell’ambito di un’area prescelta (addome, coscia o avambraccio).

Frequenza di somministrazione

Apidra deve essere somministrato poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti).

Istruzioni per l’uso corretto

Come usare OptiSet

OptiSet è una penna pre-riempita usa e getta contenente insulina glulisina.

Leggere attentamente le "Istruzioni per l'uso di OptiSet" presenti alla fine di questo foglio illustrativo. Lei deve usare la penna come descritto in queste Istruzioni per l'uso.

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere usata da un paziente solamente.

Prima dell'uso inserire sempre un ago nuovo ed effettuare il test di sicurezza. Utilizzare solamente aghi che sono stati approvati per l'uso con OptiSet.

Controllate la cartuccia inserita nell'iniettore a penna prima di usarla. Utilizzatela solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili al suo interno. Non agitare o miscelare prima dell'uso.

Utilizzi sempre una nuova penna se si accorge che il controllo degli zuccheri nel sangue è inaspettatamente peggiorato. Se pensa di poter avere un problema con OptiSet, per favore faccia riferimento al paragrafo Domande e Risposte allegato alle Istruzioni per l'uso di OptiSet, oppure la faccia controllare dal medico o farmacista.

Se usa più Apidra di quanto deve

Se **ha iniettato una dose troppo alta di Apidra,** i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo bassi (ipoglicemia).
Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre consumare pasti più sostanziosi e controllare lo zucchero nel sangue. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.

Se dimentica di usare Apidra

Se ha **dimenticato una dose di Apidra** o **non ha iniettato abbastanza insulina**, i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo elevati (iperglicemia). Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. Per informazioni sul trattamento dell'iperglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Apidra

Questo può portare a iperglicemia grave (livelli molto alti di zucchero nel sangue) e chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Non interrompa Apidra senza consultare un medico, che le dirà cosa è necessario fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Scambi di insuline

Deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi di medicinale fra Apidra e altre insuline.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) può essere molto grave. L'ipoglicemia è un evento avverso riportato molto comunemente (può interessare più di 1 paziente su 10). **Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero) significa che non vi è zucchero a sufficienza nel sangue.** Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, lei può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Se ha sintomi di livelli bassi di zucchero nel sangue, agisca **immediatamente** per aumentare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Vedere il riquadro alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni importanti sull'ipoglicemia e su come deve essere trattata.

Se ha i seguenti sintomi, contatti immediatamente il medico:
Reazioni allergiche sitemiche sono eventi avversi riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Allergia generalizzata all'insulina: i sintomi associati possono includere vaste reazioni sulla pelle (eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo), edema grave della pelle o delle membrane mucose (angioedema), dispnea, abbassamento della pressione con battiti cardiaci rapidi e sudorazione. Potrebbero essere sintomi di casi severi di una **reazione allergica generalizzata alle insuline, inclusa una reazione anafilattica, che potrebbero costituire un pericolo per la vita**.

Iperglicemia significa che vi è troppo zucchero nel sangue. La frequenza di iperglicemia non può essere stimata. Una glicemia troppo alta può indicare che potrebbe essere necessaria più insulina di quanta ne è stata somministrata. Può essere grave se la glicemia diventa molto alta.
Per maggiori informazioni su segni e sintomi di iperglicemia fare riferimento al riquadro alla fine di questo foglio.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati segnalati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- Reazioni cutanee e allergiche nella sede di iniezione

Potrebbero verificarsi reazioni nella sede dell'iniezione (quali arrossamento, dolore insolitamente intenso durante l'iniezione, prurito, ponfi (bolle), gonfiore o infiammazione). Questi disturbi possono estendersi attorno alla sede dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni minori all'insulina si risolve in pochi giorni o entro poche settimane.

Effetti indesiderati segnalati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- Cambiamenti cutanei nel sito di iniezione (lipodistrofia)

Se si inietta troppo spesso l'insulina nella stessa zona della pelle il tessuto adiposo sottocutaneo al di sotto di questa zona può ridursi o ispessirsi. L'insulina che si inietta in una sede in tali condizioni potrebbe non essere adeguatamente efficace. Variando la sede di ogni iniezione si può contribuire a prevenire questo tipo di alterazioni della pelle.

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:
- **Reazioni oculari**

Una variazione marcata (miglioramento o peggioramento) nei livelli di zucchero nel sangue può disturbare temporaneamente la vista. Se soffre di retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi associata al diabete), episodi ipoglicemici gravi possono provocare una perdita temporanea della vista.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apidra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non utilizzare Apidra dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della cartuccia dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Penne non in uso
Conservare in frigorifero (2°-8°C).
Non congelare. Non mettere la penna pre-riempita a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.

Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Penne in uso
Le penne pre-riempite in uso possono essere conservate per un massimo di 4 settimane ad una temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero. Non le utilizzi dopo questo periodo.

Non utilizzare questo medicinale se la soluzione non appare limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apidra

- Il principio attivo è l'insulina glulisina. Ciascun ml della soluzione contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).
- Gli altri componenti sono: metacresolo (vedere paragrafo 2 "Apidra contiene"), cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 "Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra"), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Apidra e contenuto della confezione

Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. OptiSet. E' una soluzione acquosa, limpida, incolore senza particelle visibili.
Ciascuna penna contiene 3 ml di soluzione equivalenti a 300 Unità. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne pre-riempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Produttore:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali **http://www.ema.europa.eu/**

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Porti sempre con sé un po' di zucchero (almeno 20 grammi).
Porti con sé informazioni che indichino che lei è una persona affetta da diabete.

IPERGLICEMIA (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia), potrebbe non aver iniettato abbastanza insulina.

Perché si verifica iperglicemia?
Esempi includono:
- non ha iniettato insulina o ne ha somministra una quantità insufficiente od ancora quando l'insulina diventa meno efficace (ad esempio, perché conservata non correttamente),
- sta facendo meno esercizio fisico del solito, oppure è particolarmente stressato (emotivamente o fisicamente), o nei casi di lesioni, intervento chirurgico, infezione o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Sintomi di avvertimento di iperglicemia
Sete, aumento della necessità di urinare, debolezza, pelle secca, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia, e presenza di glucosio ocorpi chetonici nelle urine. Dolore addominale, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o anche perdita di conoscenza possono indicare una condizione grave (chetoacidosi) derivante da carenza di insulina.

Cosa deve fare in caso di iperglicemia?
Controlli il più presto possibile lo zucchero nel sangue e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine qualora intervenga uno qualsiasi dei sintomi riportati sopra. Una grave iperglicemia o chetoacidosi devono sempre essere trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

IPOGLICEMIA (bassi livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare infarto o danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Generalmente lei deve essere in grado di riconoscere quando i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo, così da poter prendere adeguate precauzioni.

Perchè si verifica ipoglicemia?
Esempi includono:
- ha iniettato troppa insulina,
- ha saltato o ritardato i pasti,
- non sta mangiando a sufficienza, o il cibo consumato contiene una quantità di carboidrati inferiore a quella normalmente assunta (i carboidrati sono zucchero e sostanze simili allo zucchero; tuttavia i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- ha perso carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- beve bevande alcoliche, particolarmente se sta mangiando poco,
- sta facendo più esercizio fisico del solito, o un tipo diverso di attività fisica,
- si sta riprendendo da lesioni, un intervento chirurgico o stress,
- si sta riprendendo da una malattia o febbre ,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Ipoglicemia può anche verificarsi più facilmente se :
- è all'inizio del trattamento con insulina o è passato ad un diverso tipo di insulina,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi nella norma o mostrano variazioni,

- è variata la zona della pelle in cui inietta l' insulina (per esempio dalla coscia alla parte superiore del braccio),
- soffre di gravi malattie al rene o al fegato, oppure di altre malattie come l'ipotiroidismo.

Sintomi di avvertimento di ipoglicemia

- Nell'organismo

Esempi di sintomi che indicano che i livelli ematici di zucchero si stanno abbassando troppo o troppo velocemente: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Questi sintomi possono spesso svilupparsi prima di quelli che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero.

- Nel cervello

Esempi di sintomi che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero: emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reagire, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (a volte afasia), disturbi della vista, tremore, paralisi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazioni di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell'autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni e perdita della conoscenza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di avvertimento") possono variare, essere meno evidenti o addirittura completamente assenti se:
- è anziano,
- ha il diabete da molto tempo,
- soffre di un certo tipo di malattia neurologica (neuropatia autonomica diabetica),
- dopo un recente episodio ipoglicemico (per esempio il giorno prima) o se l'ipoglicemia appare lentamente,
- i livelli di glicemia sono quasi normali o almeno decisamente migliorati,
- sta assumento o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali).

In questi casi, si può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della conoscenza) senza riconoscerla per tempo. Pertanto impari a conoscere i suoi sintomi di avvertimento. Se si rende necessario, controlli più frequenti della glicemia possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, eviti tutte quelle situazioni (come la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa dell'ipoglicemia

Cosa deve fare in caso di ipoglicemia?

1. Non inietti insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, quale glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero. Attenzione: i dolcificanti artificiali e gli alimenti contenenti dolcificanti (quali bevande dietetiche) non aiutano a trattare l'ipoglicemia.
2. A questo punto consumi del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio pane o pasta). Il medico o l'infermiere devono discutere precedentemente con lei di tali misure.
3. Se si verifica un'altra ipoglicemia, assuma nuovamente 10-20 g di zucchero.
4. Parli con il medico non appena si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia o nel caso che essa si verifichi di nuovo.

Informi i suoi parenti, amici e colleghi vicini che:
se non è in grado di deglutire o se perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è sicuri che si sia verificato un evento ipoglicemico.

È opportuno controllare la glicemia immediatamente dopo aver assunto dello zucchero per avere conferma che fosse in corso un episodio ipoglicemico.

OPTISET **ISTRUZIONI PER L'USO**

OptiSet è una penna pre-riempita per l'iniezione di insulina. Si possono selezionare dosi da 2 a 40 unità ad intervalli di 2 unità. Ogni penna contiene dosi multiple.

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere circa la corretta tecnica d'iniezione prima di utilizzare OptiSet.

Legga attentamente e per intero queste istruzioni prima di utilizzare la sua OptiSet. Se lei non fosse in grado di seguire tutte le istruzioni interamente da solo, utilizzi OptiSet solo se riesce ad avere aiuto da una persona in grado di seguire le istruzioni. Tenga in mano la penna come mostrato in questo foglio illustrativo. Per assicurasi di leggere la dose correttamente, tenga la penna orizzontalmente, con l'ago a sinistra e il selettore del dosaggio sulla destra, come mostrato nelle figure qui sotto.

Segua interamente queste istruzioni ogni volta che usa OptiSet per assicurarsi di assumere una dose accurata. Se non segue queste istruzioni interamente, può assumere troppa o troppo poca insulina, che può alterare i suoi livelli di glucosio nel sangue.

Se lei ha domande su OptiSet o sul diabete, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere o chiami il numero locale di sanofi-aventis che si trova sul fronte di questo foglio.

Conservi questo foglio di istruzioni per farvi riferimento in futuro ogni volta che utilizza OptiSet.

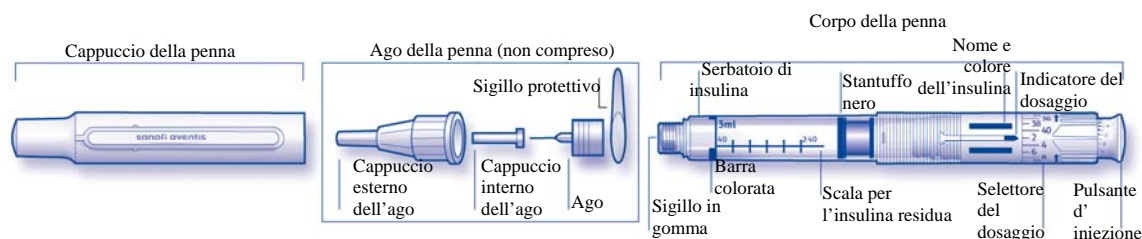



Illustrazione schematica della penna

Nuove informazioni per l'utilizzo:

- Il nome dell'insulina è stampato sulla penna
- Il selettore del dosaggio può ruotare solo in una direzione

Informazioni importanti per l'uso di OptiSet:

- Inserisca sempre un ago nuovo prima di ciascun utilizzo. Usi solo aghi approvati per l'uso con OptiSet.
- Effettui sempre il test di sicurezza prima di ogni iniezione (vedere punto 3).
- Se sta utilizzando una OptiSet nuova deve effettuare il test iniziale di sicurezza con una dose di 8 unità preselezionate dal produttore.
- Il selettore del dosaggio può essere ruotato solo in una direzione.
- Non ruoti mai il selettore del dosaggio (per esempio non cambiare mai la dose) dopo che il pulsante di iniezione è stato estratto.
- Questa penna è solamente per uso personale. Non la presti a nessun altro.
- Se l'iniezione le viene praticata da un'altra persona, è necessario che questa persona presti particolare attenzione ad evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- Non utilizzi mai OptiSet se questa è danneggiata o se non è sicuro del suo corretto funzionamento.
- Tenga sempre a disposizione una OptiSet di scorta nel caso che la sua OptiSet si danneggi o venga persa.

Punto 1. Controllo dell'insulina

A. Rimuovere il cappuccio della penna.

B. Controllare l'etichetta sulla OptiSet e il serbatoio di insulina per assicurarsi di avere l'insulina corretta.

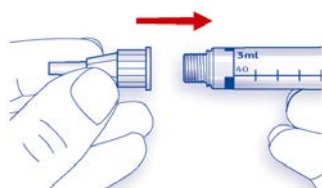
C. Controllare l'aspetto dell'insulina. Apidra è un'insulina limpida. Non utilizzare OptiSet se l'insulina è torbida, colorata o contiene particelle.

Punto 2. Inserimento dell'ago

Usare sempre un nuovo ago sterile per ogni iniezione. Questo aiuterà a prevenire contaminazioni e potenziali ostruzioni dell'ago.

Prima di usare l'ago, legga attentamente le "Istruzioni per l'uso" degli aghi.
Nota: gli aghi rappresentati sono solo a scopo illustrativo.

A. Togliere la linguetta protettiva dalla confezione di un ago nuovo.

B. Allineare l'ago con la penna e mantenerlo diritto mentre viene inserito sulla penna (avvitare o inserire a pressione, a seconda del tipo di ago).

- Se l'ago non viene tenuto diritto mentre viene inserito, si può danneggiare il sigillo in gomma e causare perdite, o si può rompere l'ago.

Punto 3. Test di sicurezza

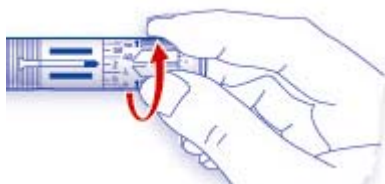
Prima di ogni iniezione effettuare sempre il test di sicurezza. Ciò garantisce l'erogazione di una dose corretta poichè:

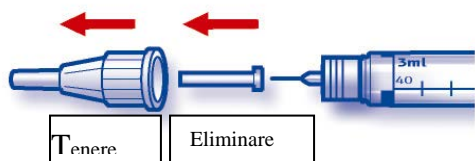
- assicura che la penna e l'ago funzionino correttamente
- rimuove le bolle d'aria

Se sta utilizzando una OptiSet nuova il test iniziale di sicurezza deve essere effettuato con una dose di 8 unità predisposte dal produttore, altrimenti la penna non funzionerà correttamente.

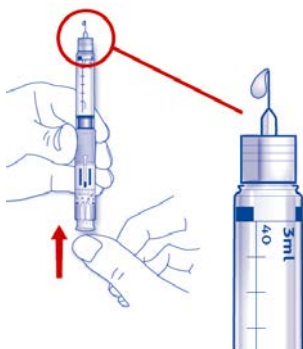
A. Assicurarsi che il pulsante di iniezione sia premuto fino in fondo.

B. Selezionare il dosaggio per il test di sicurezza.

- OptiSet nuova e mai utilizzata: una dose di 8 unità è già predisposta dal produttore per il primo test di sicurezza.
- OptiSet già in uso: selezionare una dose di 2 unità ruotando il selettore del dosaggio in avanti fino a che l'indicatore della dose indica il numero 2. Il selettore del dosaggio ruoterà in una sola direzione.

C. Estrarre completamente il pulsante di iniezione per caricare la dose. Non ruotare mai il selettore del dosaggio dopo che il pulsante di iniezione è stato estratto.

D. Togliere il cappuccio esterno dell'ago e conservarlo per rimuovere l'ago usato dopo l'iniezione. Rimuovere il cappuccio interno dell'ago e buttarlo.

E. Mantenere la penna in posizione verticale con l'ago rivolto verso l'alto.

F. Picchiettare con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago.

G. Premere il pulsante d'iniezione fino in fondo. Controllare che l'insulina fuoriesca dalla punta dell'ago.

Potrebbe essere necessario ripetere il test di sicurezza più volte prima che fuoriesca l'insulina.

- Se l'insulina non fuoriesce, controllare che non ci siano bolle d'aria e ripetere il test di sicurezza altre due volte per rimuoverle.
- Se ancora l'insulina non fuoriesce, l'ago potrebbe essere ostruito. Cambiare l'ago e riprovare.
- Se l'insulina non dovesse fuoriuscire dopo aver cambiato l'ago, la sua OptiSet potrebbe essere danneggiata. Non utilizzare questa OptiSet.

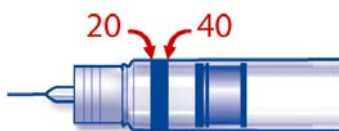
Punto 4. Selezione della dose

La dose può essere selezionata ad intervalli di 2 unità, da un minimo di 2 unità fino ad un massimo di 40 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 40 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni.

A. Controllare che ci sia insulina a sufficienza per la dose che deve essere iniettata.

- La scala graduata sul serbatoio trasparente di insulina mostra approssimativamente la quantità di insulina rimanente nell'OptiSet. Questa scala graduata non deve essere utilizzata per selezionare la dose di insulina.

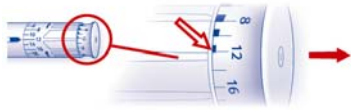
- Se lo stantuffo nero si trova all'inizio della barra colorata, allora sono disponibili circa 40 unità di insulina.

- Se lo stantuffo nero si trova alla fine della barra colorata, allora sono disponibili circa 20 unità di insulina.

B. Selezionare la dose necessaria ruotando in avanti il selettore del dosaggio.
Se è stata selezionata una dose maggiore:
- se il pulsante di iniezione non è ancora stato estratto, è possibile ruotarlo in avanti fino a raggiungere la dose richiesta,
- se il pulsante di iniezione è già stato estratto, è necessario scaricare la dose che è stata caricata **prima** di ruotare un'altra volta il selettore del dosaggio.

Punto 5. Caricamento della dose

A. Estrarre completamente il pulsante di iniezione per caricare la dose.

B. Controllare se la dose selezionata è caricata completamente. Notare che il pulsante di iniezione non termina la corsa finchè rimane dell'insulina nel serbatoio.
- Il pulsante di iniezione deve essere tenuto in tensione durante questo controllo.
- L'ultima barra spessa visibile sul pulsante di iniezione mostra la quantità di insulina caricata. Quando il pulsante di iniezione è mantenuto estratto si può vedere solo la parte superiore di questa barra spessa.
- In questo esempio, è stata caricata una dose di 12 unità.

- Se è stata selezionata una dose di 12 unità, può essere iniettata la sua dose.
- Se è stata selezionata una dose superiore a 12 unità, allora solo 12 unità della dose totale potranno essere iniettate con questa penna.

In questo caso cosa deve fare:

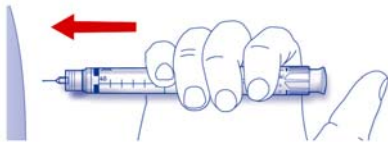
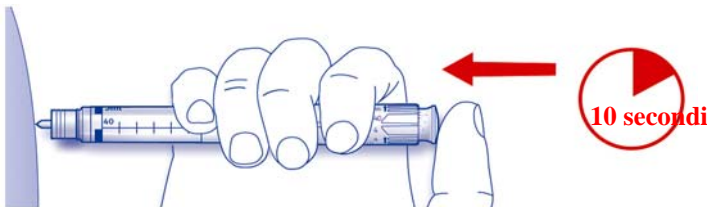
- o può iniettare la quantità rimasta nella penna e completare la sua dose con una nuova OptiSet
- o utilizzare una nuova OptiSet per l'intera dose.

Punto 6. Iniezione della dose

A. Utilizzare la tecnica di iniezione come da istruzioni che le ha fornito il sanitario medico, il farmacista o l'infermiere.

B. Inserire l'ago nella pelle.

C. Somministrare il dosaggio premendo il pulsante d'iniezione fino in fondo. Si sentirà il suono di un click che smetterà quando il pulsante di iniezione sarà stato premuto completamente.

10 secondi

D. Mantenere premuto il pulsante di iniezione e contare lentamente fino a 10 prima di estrarre l'ago dalla pelle. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina.

Lo stantuffo della penna si sposta ad ogni dose. Lo stantuffo raggiunge la fine della cartuccia quando sono state usate 300 unità di insulina totali.

Punto 7. Rimozione e smaltimento dell'ago

Rimuovere sempre l'ago dopo ogni iniezione e conservare OptiSet senza l'ago inserito. Questo aiuta a prevenire:

- contaminazioni e/o infezioni
- ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina, che possono causare un dosaggio non accurato.

A. Rimettere il cappuccio esterno sull'ago e utilizzarlo per svitare l'ago dalla penna. Per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago, non riposizionare mai il cappuccio interno dell'ago.

- Se l’iniezione le viene praticata da un’altra persona, o se sta praticando l’iniezione ad un’altra persona è necessario prestare particolare attenzione durante la rimozione e lo smaltimento dell’ago. Seguire le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (chieda al personale sanitario) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive.

B. Smaltire l’ago in modo sicuro, seguendo le istruzioni del sanitario medico, del farmacista o dell’infermiere.

C. Riposizionare sempre il cappuccio sulla penna, poi conservare la penna fino alla successiva iniezione.

Istruzioni per la conservazione

Faccia riferimento al paragrafo 5 – Come conservare Apidra – sul retro di questo foglio (insulina) per le istruzioni su come conservare OptiSet.

Se la sua OptiSet è conservata in frigorifero, la tolga 1-2 ore prima dell’iniezione in modo che si possa scaldare fino a temperatura ambiente. L’iniezione di insulina fredda è più dolorosa.

Smaltisca la sua OptiSet utilizzata in accordo ai requisiti di legge locali.

Manutenzione

OptiSet deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco.

L’esterno di OptiSet può essere pulito con un panno umido.

Non bagnare, lavare o lubrificare la penna poiché questo potrebbe danneggiarla.

La sua OptiSet è progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. E’ necessario evitare situazioni in cui OptiSet possa essere danneggiata. Se lei ha timore che OptiSet possa essere danneggiata, la elimini e ne usi una nuova.

Domande e Risposte

Selezione del dosaggio sbagliato	• Seguire le istruzioni al punto 4 per selezionare la dose corretta.
Il dosaggio è stato selezionato ed il pulsante d'iniezione è stato estratto e poi premuto fino in fondo senza aver inserito un ago	1. Inserire un ago nuovo. 2. Premere il pulsante d'iniezione fino in fondo ed eliminare la dose di insulina. 3. Effettuare il test di sicurezza. Se il test di sicurezza ha funzionato correttamente OptiSet è pronta per l'uso. Se il test di sicurezza non ha funzionato correttamente, la penna potrebbe essere danneggiata. Utilizzare una nuova OptiSet. In caso di qualsiasi dubbio circa il corretto funzionamento della penna utilizzare una nuova OptiSet.
Il selettore del dosaggio non ruota.	• Si sta cercando di ruotarlo nella direzione sbagliata. Il selettore del dosaggio può ruotare solo in avanti. • Si sta ruotando in avanti mentre il pulsante d'iniezione è estratto. Premere il pulsante d'iniezione fino in fondo per eliminare la dose e selezionare nuovamente.
La quantità indicata sul pulsante d'iniezione è superiore alla dose selezionata	• Se la differenza è di 2 unità Eliminare l'insulina, poi selezionare la dose e controllare nuovamente. Se si ripete lo stesso errore, OptiSet potrebbe essere danneggiata, utilizzare una nuova OptiSet. • Se la differenza è più di 2 unità OptiSet è danneggiata, utilizzare una nuova OptiSet.
La quantità indicata sul pulsante d'iniezione è inferiore alla dose necessaria	Non vi è insulina a sufficienza nel serbatoio. Può fare una delle seguenti azioni: ▪ iniettare la quantità indicata sul pulsante di iniezione di questa OptiSet e poi iniettare la dose rimanente utilizzando una nuova OptiSet, oppure ▪ iniettare l'intera dose utilizzando una nuova OptiSet.
Non si riesce a premere il pulsante d'iniezione	1. Assicurarsi che il pulsante d'iniezione sia stato estratto completamente. 2. Inserire un nuovo ago. 3. Premere il pulsante d'iniezione fino in fondo per eliminare l'insulina 4. Effettuare il test di sicurezza.
Non si sentono i click mentre si sta iniettando	OptiSet è danneggiata, utilizzare una nuova OptiSet
La penna perde insulina	L'ago non è stato inserito correttamente (ad esempio angolato). Rimuovere l'ago e sostituirlo con uno nuovo inserendolo in maniera diritta (vedere punto 2). Effettuare il test di sicurezza (vedere punto 3).
Nel serbatoio vi sono delle bolle d'aria	Piccole quantità di aria possono essere presenti nell'ago e nel serbatoio di insulina durante il normale utilizzo. E' necessario rimuovere questa aria effettuando il test di sicurezza (vedere punto 3). Le piccole bolle d'aria nel serbatoio dell'insulina che non si muovono picchiettando non interferiscono con l'iniezione ed il dosaggio.
OptiSet è danneggiata o non funziona correttamente.	Non forzarla. Non cercare di ripararla, o utilizzare arnesi su di essa. Utilizzare una nuova OptiSet.
OptiSet è caduta o ha subito degli urti	In caso di qualsiasi dubbio sul corretto funzionamento della penna utilizzare una nuova OptiSet.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: informazioni per l'utilizzatore

Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita
insulina glulisina

Legga attentamente questo foglio, comprese le Istruzioni per l'Uso di Apidra SoloStar, penna pre-riempita, prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Che cos'è Apidra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra
3. Come usare Apidra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apidra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Apidra e a cosa serve

Apidra è un antidiabetico, utilizzato per ridurre gli elevati livelli di zucchero (glicemia) nel sangue dei pazienti adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia in cui l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente per controllare la glicemia.

Apidra è prodotto mediante un processo biotecnologico. Ha un rapido inizio d'azione entro 10-20 minuti ed una breve durata d'azione di circa 4 ore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Apidra

Non usi Apidra
- Se lei è allergico all'insulina glulisina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se la sua glicemia è troppo bassa (ipoglicemia), segua le linee-guida per l'ipoglicemia (veda il riquadro alla fine di questo foglio illustrativo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Apidra.

Segua attentamente le istruzioni relative alla dose, al monitoraggio (esami del sangue), alla dieta ed all'attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico curante.

Gruppi speciali di pazienti

Se ha problemi al fegato o ai reni, consulti il medico perché potrebbe aver bisogno di una dose inferiore.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il medico. Potrebbe aver bisogno di discutere circa i seguenti aspetti:
- disponibilità di insulina nel paese di destinazione,
- sufficienti scorte di insulina, siringhe, ecc.,
- corretta conservazione dell'insulina durante il viaggio,
- intervallo tra i pasti e somministrazione dell'insulina durante il viaggio,
- possibili effetti del cambiamento del fuso orario,
- rischi possibili di contrarre nuove malattie nei paesi visitati,
- cosa fare in situazioni di emergenza se non si sente bene o si ammala.

Malattie e lesioni

Nelle seguenti situazioni il controllo del diabete può richiedere maggior attenzione:
- Se è malato o ha gravi lesioni c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue aumenti (iperglicemia).
- Se non si alimenta a sufficienza, c'è il rischio che il livello di zucchero nel suo sangue diminuisca (ipoglicemia).

Nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento del medico. **Contatti il medico rapidamente.**

Inoltre se soffre di diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente) non sospenda il trattamento con l'insulina né l'assunzione di carboidrati. E' anche necessario tenere informate le persone che le sono vicine del suo bisogno di insulina.

Alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata e malattia cardiaca o con un pregresso ictus, trattati con pioglitazone e insulina hanno sviluppato scompenso cardiaco. Informi il medico appena possibile se ha segni di scompenso cardiaco quali un respiro insolitamente corto o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Apidra

Alcuni medicinali possono determinare cambiamenti dei valori di zucchero nel sangue (riduzione o aumento o entrambi a seconda della situazione). In ogni caso è necessaria una ottimizzazione della dose di insulina per evitare livelli di zucchero nel sangue troppo bassi o troppo elevati. Faccia attenzione quando inizia o sospende l'uso di un altro farmaco.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Prima di assumere un medicinale chieda al medico se, ed in quale modo, questo può agire sulla glicemia e se occorre prendere delle contromisure.

Medicinali che possono causare una diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) includono:
- tutti gli altri medicinali utilizzati per trattare il diabete,
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (usati per trattare alcune condizioni cardiache o la pressione alta),
- disopiramide (usata per trattare alcune condizioni cardiache),
- fluoxetina (usata per trattare la depressione),
- fibrati (usati per abbassare livelli elevati di grassi nel sangue),
- inibitori della monoamino-ossidasi (MAO) (usati per trattare la depressione),
- pentossifillina, propossifene, salicilati (quali aspirina, usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre),
- antibiotici sulfonamidici.

Medicinali che possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) includono:
– corticosteroidi (quali il "cortisone", usato per trattare l'infiammazione),
– danazolo (un farmaco che agisce sull'ovulazione),
– diazossido (usato per trattare la pressione alta),
– diuretici (usati per trattare la pressione alta o l'eccessiva ritenzione di liquidi),
– glucagone (ormone del pancreas usato per trattare l'ipoglicemia grave),
– isoniazide (usata per trattare la tubercolosi),
– estrogeni e progesterone (come nella pillola anticoncezionale usata per il controllo delle nascite),
– derivati fenotiazinici (usati per trattare i disordini psichiatrici),
– somatotropina (ormone della crescita),
– agenti simpaticomimetici (quali epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina usati per trattare l'asma),
– ormoni tiroidei (usati per trattare i disordini della tiroide),
– inibitori della proteasi (usati per trattare l'HIV),
– - medicinali antipsicotici atipici (quali olanzapina e clozapina).

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei assume:
– beta-bloccanti (usati per trattare la pressione alta),
– clonidina (usata per trattare la pressione alta),
– sali di litio (usati per trattare i disordini psichiatrici).

La pentamidina (usata per trattare alcune infezioni causate da parassiti) può causare ipoglicemia, a volte seguita da iperglicemia.

I beta-bloccanti, come tutti gli altri simpaticolitici (quali clonidina, guanetidina e reserpina), possono ridurre od annullare completamente i segni premonitori che la aiutano a riconoscere una ipoglicemia.

Se non è sicuro di stare assumendo uno di questi medicinali chieda al medico o al farmacista.

Apidra con alcol

I livelli di zucchero nel sangue possono diminuire o aumentare se lei beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza, o se è già in stato di gravidanza. Potrebbe essere necessario modificare la dose di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare il diabete attentamente e prevenire l'ipoglicemia per la salute del bambino.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'impiego di Apidra in donne in gravidanza.

Se sta allattando al seno, consulti il medico, in quanto potrebbero essere necessarie modifiche della dose di insulina e della dieta.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di
– ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
– iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Tenga conto della possibilità che questo si verifichi in tutte le situazioni in cui lei potrebbe rappresentare un rischio sia per lei stesso che per gli altri (come guidando un'automobile o

manovrando macchinari). Si rivolga al medico per avere un consiglio se sia opportuno che lei si metta alla guida se:
– ha frequenti episodi ipoglicemici,
– i tipici segni che la aiutano ad identificare un'ipoglicemia sono ridotti o assenti.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Apidra

Dose

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Sulla base del suo stile di vita, dei risultati dei test per il livello di zucchero nel sangue (glicemia) e dell’impiego precedente di insulina, il medico stabilirà la quantità di Apidra che le è necessaria.

Apidra è un’insulina ad azione breve. Il medico potrebbe consigliare di associarla ad un’insulina ad azione prolungata o intermedia, ad un’insulina basale od a compresse usate per trattare livelli elevati di zucchero nel sangue.

Se passa da un’altra insulina all’insulina glulisina, potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose di insulina.

Molti fattori possono influenzare i suoi livelli di zucchero nel sangue. È opportuno che lei conosca questi fattori in modo che lei possa agire adeguatamente in caso di cambiamenti dei livelli di zucchero nel sangue e quindi evitare che diventino troppo elevati o troppo bassi. Per ulteriori informazioni, consultare il riquadro alla fine di questo foglio.

Metodo di somministrazione

Apidra va iniettato sotto la pelle (via sottocutanea).

Il medico le indicherà l’area più idonea all’iniezione di Apidra. Apidra può essere iniettato nella parete addominale, nella coscia o nell’avambraccio o come infusione continua nella parete addominale. L’effetto dell’insulina sarà leggermente più veloce quando viene iniettata nella parete addominale. Come per tutte le insuline, le sedi di iniezioni e di infusione devono essere ruotate da un’iniezione all’altra nell’ambito di un’area prescelta (addome, coscia o avambraccio).

Frequenza di somministrazione

Apidra deve essere somministrato poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti).

Istruzioni per l’uso corretto

Come usare SoloStar

SoloStar è una penna pre-riempita usa e getta contenente insulina glulisina.

Leggere attentamente le "Istruzioni per l'uso di SoloStar" incluse in questo foglio illustrativo. Lei deve usare la penna come descritto in queste Istruzioni per l'uso.

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere usata da un solo paziente.

Prima dell'uso inserire sempre un ago nuovo ed effettuare il test di sicurezza. Utilizzare solamente aghi che sono compatibili per l'uso con SoloStar (veda le "Istruzioni per l'uso di SoloStar").

Controllate la cartuccia inserita nell'iniettore della penna prima di usarla. Utilizzatela solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili al suo interno. Non agitare o miscelare prima dell'uso.

Utilizzi sempre una nuova penna se si accorge che il controllo degli zuccheri nel sangue è inaspettatamente peggiorato. Se pensa di avere un problema con SoloStar, per favore si rivolga al medico o farmacista.

Se usa più Apidra di quanto deve

Se **ha iniettato una dose troppo alta di Apidra,** i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo bassi (ipoglicemia).
Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre consumare pasti più sostanziosi e controllare lo zucchero nel sangue. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.

Se dimentica di usare Apidra

Se ha **dimenticato una dose di Apidra** o **non ha iniettato abbastanza insulina**, i livelli di zucchero nel sangue possono diventare troppo elevati (iperglicemia). Controlli lo zucchero nel sangue frequentemente. Per informazioni sul trattamento dell'iperglicemia, veda il riquadro alla fine di questo foglio.
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Apidra

Questo può portare a iperglicemia grave (livelli molto alti di zucchero nel sangue) e chetoacidosi (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Non interrompa Apidra senza consultare un medico, che le dirà cosa è necessario fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Scambi di insuline

Deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi di medicinale fra Apidra e altre insuline.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) può essere molto grave. L'ipoglicemia è un evento avverso riportato molto comunemente (può interessare più di 1 paziente su 10). **Ipoglicemia**

(bassi livelli di zucchero) significa che non vi è zucchero a sufficienza nel sangue. Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, lei può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Se ha sintomi di livelli bassi di zucchero nel sangue, agisca **immediatamente** per aumentare i suoi livelli di zucchero nel sangue. Vedere il riquadro alla fine di questo foglio per ulteriori informazioni importanti sull'ipoglicemia e su come deve essere trattata.

Se ha i seguenti sintomi, contatti immediatamente il medico:
Reazioni allergiche sitemiche sono eventi avversi riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Allergia generalizzata all'insulina: i sintomi associati possono includere vaste reazioni sulla pelle (eruzioni cutanee e prurito su tutto il corpo), edema grave della pelle o delle membrane mucose (angioedema), dispnea, abbassamento della pressione con battiti cardiaci rapidi e sudorazione. Potrebbero essere sintomi di casi severi di una **reazione allergica generalizzata alle insuline, inclusa una reazione anafilattica, che potrebbero costituire un pericolo per la vita**.

Iperglicemia significa che vi è troppo zucchero nel sangue. La frequenza di iperglicemia non può essere stimata. Una glicemia troppo alta può indicare che potrebbe essere necessaria più insulina di quanta ne è stata somministrata. Può essere grave se la glicemia diventa molto alta.
Per maggiori informazioni su segni e sintomi di iperglicemia fare riferimento al riquadro alla fine di questo foglio.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati segnalati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)
- Reazioni cutanee e allergiche nella sede di iniezione

Potrebbero verificarsi reazioni nella sede dell'iniezione (quali arrossamento, dolore insolitamente intenso durante l'iniezione, prurito, ponfi (bolle), gonfiore o infiammazione). Questi disturbi possono estendersi attorno alla sede dell'iniezione. La maggior parte delle reazioni minori all'insulina si risolve in pochi giorni o entro poche settimane.

Effetti indesiderati segnalati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- Cambiamenti cutanei nel sito di iniezione (lipodistrofia)

Se si inietta troppo spesso l'insulina nella stessa zona della pelle il tessuto adiposo sottocutaneo al di sotto di questa zona può ridursi o ispessirsi. L'insulina che si inietta in una sede in tali condizioni potrebbe non essere adeguatamente efficace. Variando la sede di ogni iniezione si può contribuire a prevenire questo tipo di alterazioni della pelle.

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:
- **Reazioni oculari**

Una variazione marcata (miglioramento o peggioramento) nei livelli di zucchero nel sangue può disturbare temporaneamente la vista. Se soffre di retinopatia proliferativa (una malattia degli occhi associata al diabete), episodi ipoglicemici gravi possono provocare una perdita temporanea della vista.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apidra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare Apidra dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della penna dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Penne non in uso
Conservare in frigorifero (2°-8°C). Non congelare. Non mettere SoloStar a contatto diretto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.

Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Penne in uso
Le penne in uso o tenute di "scorta" possono essere conservate per un massimo di 4 settimane ad una temperatura inferiore a 25°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta e non devono essere conservate in frigorifero.

Non le utilizzi dopo questo periodo.

Non utilizzare questo medicinale se la soluzione non appare limpida e incolore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apidra

– Il principio attivo è l'insulina glulisina. Ciascun ml della soluzione contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).
– Gli altri componenti sono: metacresolo (vedere paragrafo 2 "Apidra contiene"), cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 "Informazioni importanti su alcuni componenti di Apidra"), trometamolo, polisorbato 20, acido cloridrico concentrato, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Apidra e contenuto della confezione

Apidra SoloStar 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. E' una soluzione acquosa, limpida, incolore, senza particelle visibili.

Ciascuna penna contiene 3 ml di soluzione equivalenti a 300 Unità. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne pre-riempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Produttore:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali **http://www.ema.europa.eu/**

IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA

Porti sempre con sé un po' di zucchero (almeno 20 grammi).
Porti con sé informazioni che indichino che lei è una persona affetta da diabete.

IPERGLICEMIA (elevati livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia), potrebbe non aver iniettato abbastanza insulina.

Perché si verifica iperglicemia?
Esempi includono:
- non ha iniettato insulina o ne ha somministrata una quantità insufficiente od ancora quando l'insulina diventa meno efficace (ad esempio, perché conservata non correttamente),
- sta facendo meno esercizio fisico del solito, oppure è particolarmente stressato (emotivamente o fisicamente), o nei casi di lesioni, intervento chirurgico, infezione o febbre,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Sintomi di avvertimento di iperglicemia
Sete, aumento della necessità di urinare, debolezza, pelle secca, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, abbassamento della pressione sanguigna, tachicardia, e presenza di glucosio o corpi chetonici nelle urine. Dolore addominale, respirazione profonda e rapida, sonnolenza o anche perdita di conoscenza possono indicare una condizione grave (chetoacidosi) derivante da carenza di insulina.

Cosa deve fare in caso di iperglicemia?
Controlli il più presto possibile lo zucchero nel sangue e l'eventuale presenza di corpi chetonici nelle urine qualora intervenga uno qualsiasi dei sintomi riportati sopra. Una grave iperglicemia o chetoacidosi devono sempre essere trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

IPOGLICEMIA (bassi livelli di zucchero nel sangue)

Se i livelli di zucchero nel sangue diminuiscono troppo, può perdere conoscenza. Episodi ipoglicemici gravi possono causare infarto o danni cerebrali e possono rappresentare una minaccia per la vita. Generalmente lei deve essere in grado di riconoscere quando i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo, così da poter prendere adeguate precauzioni.

Perchè si verifica ipoglicemia?
Esempi includono:
- ha iniettato troppa insulina,
- ha saltato o ritardato i pasti,
- non sta mangiando a sufficienza, o il cibo consumato contiene una quantità di carboidrati inferiore a quella normalmente assunta (i carboidrati sono zucchero e sostanze simili allo zucchero; tuttavia i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- ha perso carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- beve bevande alcoliche, particolarmente se sta mangiando poco,
- sta facendo più esercizio fisico del solito, o un tipo diverso di attività fisica,
- si sta riprendendo da lesioni, un intervento chirurgico o stress,
- si sta riprendendo da una malattia o febbre ,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, "Apidra e altri medicinali").

Ipoglicemia può anche verificarsi più facilmente se:
- è all'inizio del trattamento con insulina o è passato ad un diverso tipo di insulina,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi nella norma o mostrano variazioni,

- è variata la zona della pelle in cui inietta l’insulina (per esempio dalla coscia alla parte superiore del braccio),
- soffre di gravi malattie al rene o al fegato, oppure di altre malattie come l’ipotiroidismo.

Sintomi di avvertimento di ipoglicemia

- Nell’organismo

Esempi di sintomi che indicano che i livelli ematici di zucchero si stanno abbassando troppo o troppo velocemente: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni e battito cardiaco irregolare. Questi sintomi possono spesso svilupparsi prima di quelli che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero.

- Nel cervello

Esempi di sintomi che indicano una riduzione dei livelli cerebrali di zucchero: emicrania, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietudine, aggressività, difficoltà di concentrazione, riduzione della capacità di reagire, umore depresso, confusione, difficoltà di parola (a volte afasia), disturbi della vista, tremore, paralisi, disturbi sensoriali (parestesia), sensazioni di formicolio e di intorpidimento della bocca, vertigini, perdita dell’autocontrollo, incapacità di provvedere a se stessi, convulsioni e perdita della conoscenza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia (“sintomi di avvertimento”) possono variare, essere meno evidenti o addirittura completamente assenti se:
- è anziano,
- ha il diabete da molto tempo,
- soffre di un certo tipo di malattia neurologica (neuropatia autonomica diabetica),
- dopo un recente episodio ipoglicemico (per esempio il giorno prima) o se l'ipoglicemia appare lentamente,
- i livelli di glicemia sono quasi normali o almeno decisamente migliorati,
- sta assumendo o ha assunto alcuni altri medicinali (veda paragrafo 2, “Apidra e altri medicinali).

In questi casi, si può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della conoscenza) senza riconoscerla per tempo. Pertanto impari a conoscere i suoi sintomi di avvertimento. Se si rende necessario, controlli più frequenti della glicemia possono essere d'aiuto nell'identificare lievi episodi ipoglicemici che potrebbero altrimenti passare inosservati. Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, eviti tutte quelle situazioni (come la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa dell’ipoglicemia.

Cosa deve fare in caso di ipoglicemia?

1. Non inietti insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, quale glucosio, cubetti di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero. Attenzione: i dolcificanti artificiali e gli alimenti contenenti dolcificanti (quali bevande dietetiche) non aiutano a trattare l’ipoglicemia.
2. A questo punto consumi del cibo che possa causare un rilascio di zucchero nel sangue per un lungo periodo di tempo (ad esempio pane o pasta). Il medico o l’infermiere devono discutere precedentemente con lei di tali misure.
3. Se si verifica un’altra ipoglicemia, assuma nuovamente 10-20 g di zucchero.
4. Parli con il medico non appena si accorge dell'impossibilità di controllare l'ipoglicemia o nel caso che essa si verifichi di nuovo.

Informi i suoi parenti, amici e colleghi vicini che:
se non è in grado di deglutire o se perde conoscenza, occorre intervenire con un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è sicuri che si sia verificato un evento ipoglicemico.

È opportuno controllare la glicemia immediatamente dopo aver assunto dello zucchero per avere conferma che fosse in corso un episodio ipoglicemico.

Apidra SoloStar soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. ISTRUZIONI PER L'USO

SoloStar è una penna pre-riempita per l'iniezione di insulina. Il medico ha deciso che SoloStar è adatta per lei in base alla sua capacità di usare SoloStar. Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere circa la corretta tecnica d'iniezione prima di utilizzare SoloStar.

Legga attentamente e per intero queste istruzioni prima di utilizzare la sua SoloStar. Se lei non fosse in grado di usare SoloStar o di seguire tutte le istruzioni interamente da solo, deve utilizzare SoloStar solo se riesce ad avere aiuto da una persona in grado di seguire interamente le istruzioni. Tenga in mano la penna come mostrato in questo foglio illustrativo. Per assicurarsi di leggere la dose correttamente, tenga la penna orizzontalmente, con l'ago a sinistra e il selettore del dosaggio sulla destra, come mostrato nelle figure qui sotto.

Si possono selezionare dosi da 1 a 80 unità ad intervalli di 1 unità. Ogni penna contiene dosi multiple.

Conservi questo foglio di istruzioni per farvi riferimento in futuro.
Se ha qualsiasi dubbio su SoloStar o sul diabete, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere o chiami il numero locale della sanofi-aventis sul fronte di questo foglio.

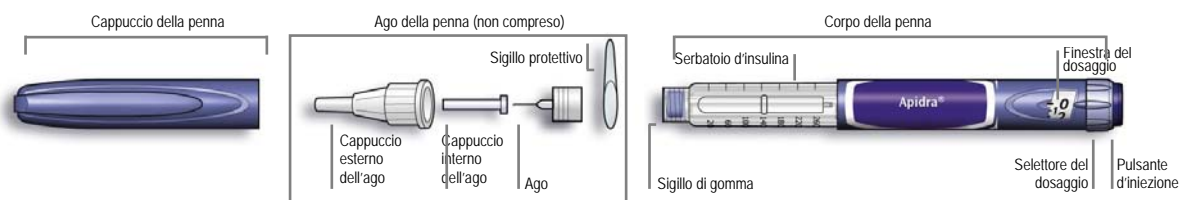



Illustrazione schematica della penna

Informazioni importanti per l'uso di SoloStar:

- Inserire sempre un ago nuovo prima di ciascun utilizzo. Usare solo aghi compatibili per l'uso con SoloStar.
- Non selezionare una dose e/o premere il pulsante di iniezione senza un ago inserito.
- Effettuare sempre il test di sicurezza prima di ogni iniezione (vedere punto 3).
- Questa penna è solamente per uso personale. Non la presti a nessun altro.
- Se l'iniezione le viene praticata da un'altra persona, è necessario che questa persona presti particolare attenzione ad evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- Non utilizzi mai SoloStar se è danneggiata o se non è sicuro del suo corretto funzionamento.
- Tenga sempre a disposizione una SoloStar di scorta nel caso che la sua SoloStar si danneggi o venga persa.

Punto 1. Controllo dell'insulina

A. Controllare l'etichetta sulla SoloStar per assicurarsi di avere l'insulina corretta. Apidra SoloStar è di colore blu. Il pulsante d'iniezione è blu scuro e sulla sua cima vi è un anello in rilievo.

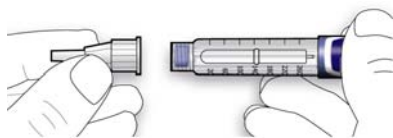
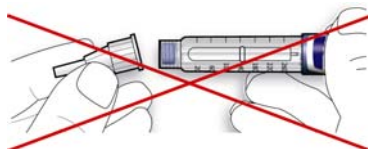
B. Rimuovere il cappuccio della penna.

C. Controllare l'aspetto della sua insulina. Apidra è un'insulina limpida. Non utilizzare SoloStar se l'insulina è torbida, colorata o contiene particelle.

Punto 2. Inserimento dell'ago

Usare sempre un nuovo ago sterile per ogni iniezione. Questo aiuterà a prevenire contaminazioni e potenziali ostruzioni dell'ago.

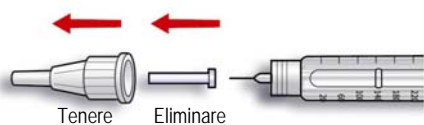
A. Togliere la linguetta protettiva dalla confezione di un ago nuovo.

B. Allineare l’ago con la penna e mantenerlo diritto mentre viene inserito sulla penna (avvitare o inserire a pressione, a seconda del tipo di ago).

- Se l’ago non viene tenuto diritto mentre viene inserito, si può danneggiare il sigillo in gomma e causare perdite, o si può rompere l’ago.

Punto 3. Effettuare il test di sicurezza

Prima di ogni iniezione effettuare sempre il test di sicurezza. Ciò garantisce l’erogazione di una dose corretta poichè:

- assicura che la penna e l’ago funzionino correttamente
- rimuove le bolle d’aria

A. Selezionare un dosaggio di 2 unità ruotando il selettore del dosaggio.

B. Rimuovere il cappuccio esterno dell’ago e conservarlo per rimuovere l’ago usato dopo l’iniezione. Rimuovere il cappuccio interno dell’ago e buttarlo.

C. Mantenere la penna in posizione verticale con l’ago rivolto verso l’alto.

D. Picchiettare con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d’aria salgano verso l’ago.

E. Premere il pulsante d’iniezione fino in fondo. Controllare che l’insulina fuoriesca dalla punta dell’ago.

Potrebbe essere necessario ripetere il test di sicurezza più volte prima che fuoriesca l’insulina.

- Se l’insulina non dovesse fuoriuscire, controllare che non ci siano bolle d’aria e ripetere il test di sicurezza altre due volte per rimuoverle.
- Se ancora l’insulina non fuoriesce, l’ago potrebbe essere ostruito. Cambiare l’ago e riprovare.
- Se l’insulina non dovesse fuoriuscire dopo aver cambiato l’ago, la SoloStar potrebbe essere danneggiata. Non utilizzare questa SoloStar.

Punto 4. Selezione della dose

La dose può essere selezionata ad intervalli di 1 unità, da un minimo di 1 unità fino ad un massimo di 80 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 80 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni.

A. Controllare che la finestra del dosaggio indichi “0” alla fine del test di sicurezza.

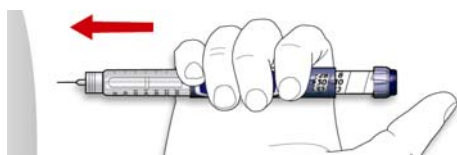
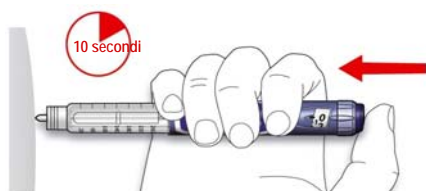
B. Selezionare la dose necessaria (nell’esempio qui sotto, la dose selezionata è di 30 unità). Se è stata selezionata una dose superiore, è possibile ruotare il selettore del dosaggio in senso contrario.

- Non spingere il pulsante d’iniezione mentre viene ruotato poiché uscirà dell’insulina.

- Non è possibile ruotare il selettore del dosaggio oltre il numero di unità rimaste nella penna. Non forzare ulteriormente il selettore del dosaggio. In tal caso, si potrà iniettare ciò che è rimasto nella penna e completare la dose con una nuova SoloStar oppure utilizzare una SoloStar nuova per l’intera dose.

Punto 5. Iniezione della dose

A. Utilizzare la tecnica di iniezione come da istruzioni che le ha fornito il sanitario medico, il farmacista o l’infermiere.

B. Inserire l’ago nella pelle.

C. Somministrare il dosaggio premendo il pulsante d’iniezione fino in fondo. Il numero che compare nella finestra del dosaggio ritornerà a “0” durante l’iniezione.

D. Mantenere premuto il pulsante di iniezione fino in fondo. Contare lentamente fino a 10 prima di estrarre l'ago dalla pelle. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina.

Lo stantuffo della penna si sposta ad ogni dose. Lo stantuffo raggiunge la fine della cartuccia quando sono state usate 300 unità di insulina totali.

Punto 6. Rimozione e smaltimento dell'ago

Rimuovere sempre l'ago dopo ogni iniezione e conservare SoloStar senza l'ago inserito. Questo aiuta a prevenire:
- contaminazioni e/o infezioni,
- ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina, che possono causare un dosaggio non accurato.

A. Rimettere il cappuccio esterno sull'ago e utilizzarlo per svitare l'ago dalla penna. Per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago, non riposizionare mai il cappuccio interno dell'ago.

- Se l'iniezione le viene praticata da un'altra persona, o se sta praticando l'iniezione ad un'altra persona è necessario prestare particolare attenzione durante la rimozione e lo smaltimento dell'ago. Seguire le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (chieda al personale sanitario) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive.

B. Smaltire l'ago in modo sicuro, seguendo le istruzioni del sanitario medico, del farmacista o dell'infermiere.

C. Riposizionare sempre il cappuccio sulla penna, poi conservare la penna fino alla successiva iniezione.

Istruzioni per la conservazione

Faccia riferimento al retro di questo foglio (insulina) per le istruzioni su come conservare SoloStar.

Se la sua SoloStar è conservata in frigorifero, la tolga 1-2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa scaldare fino a temperatura ambiente. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa.

Smaltisca la sua SoloStar utilizzata in accordo ai requisiti di legge locali.

Manutenzione

SoloStar deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco.

L'esterno di SoloStar può essere pulito con un panno umido.

Non bagnare, lavare o lubrificare la penna poiché questo potrebbe danneggiarla.

La sua SoloStar è stata progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. E' necessario evitare situazioni in cui SoloStar possa essere danneggiata. Se lei è preoccupato che SoloStar sia danneggiata, ne usi una nuova.